

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. September 2005 (15.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/084672 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/435**,
31/445, 31/4545, 31/54, 31/55, A61P 5/00, C07D 401/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/002082

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2005 (26.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
DE 10 2004 010 254.6
3. März 2004 (03.03.2004) DE
DE 10 2004 028 751.1
15. Juni 2004 (15.06.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von DE, US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTER-
NATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim/Rhein (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LUSTENBERGER,**

Philipp [CH/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447 Warthausen
(DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11,
88447 Warthausen (DE). **MUELLER, Stephan, Georg**
[DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE).
STENKAMP, Dirk [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8,
88400 Biberach (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE]; Frei-
herr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen (DE). **ARNDT,
Kirsten** [DE/DE]; Voralberger Strasse 51, 88400 Biber-
ach (DE). **SCHAENZLE, Gerhard** [DE/DE]; Sophie von
La Roche Weg 10, 88400 Biberach-Mettenberg (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim/Rhein (DE).

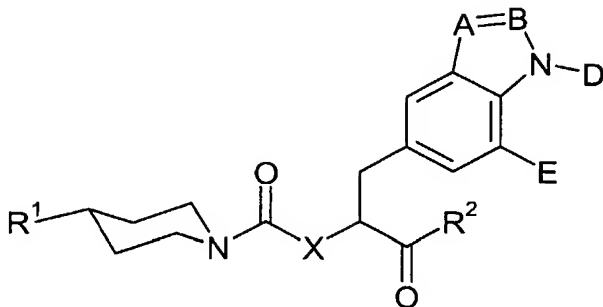
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **SELECTED CGRP-ANTAGONISTS, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICA-
MENTS**

(54) Bezeichnung: **AUSGEWÄHLTE CGRP-ANTAGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN
VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL**



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted
piperidines of general formula (I), wherein A, B,
D, E, X, R¹ and R² have the meaning cited in claim
1, and to the tautomers, diastereomers, enantiomers,
hydrates, mixtures and salts thereof, in addition to the
hydrate of the salts, in particular the physiologically
compatible salts thereof having inorganic or organic
acids. The invention also relates to medicaments
containing said compounds, to the use thereof and
method for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung
betrifft substituierte Piperidine der allgemeinen For-

mel (I), in der A, B, D, E, X, R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere,
deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze
mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ih-
rer Herstellung.

WO 2005/084672 A1



EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

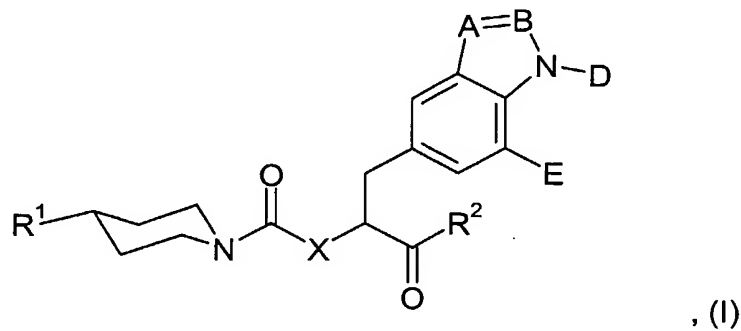
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht*
- *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

**Ausgewählte CGRP-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung als Arzneimittel**

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ausgewählte CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



- 10 in der A, B, D, E, X, R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

15

In der obigen allgemeinen Formel bedeuten in einer ersten Ausführungsform

A ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe,

- 20 B ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe,

D ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

- E ein Wasserstoff-, Fluor- Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Ethyl- oder Trifluor-
25 methylgruppe,

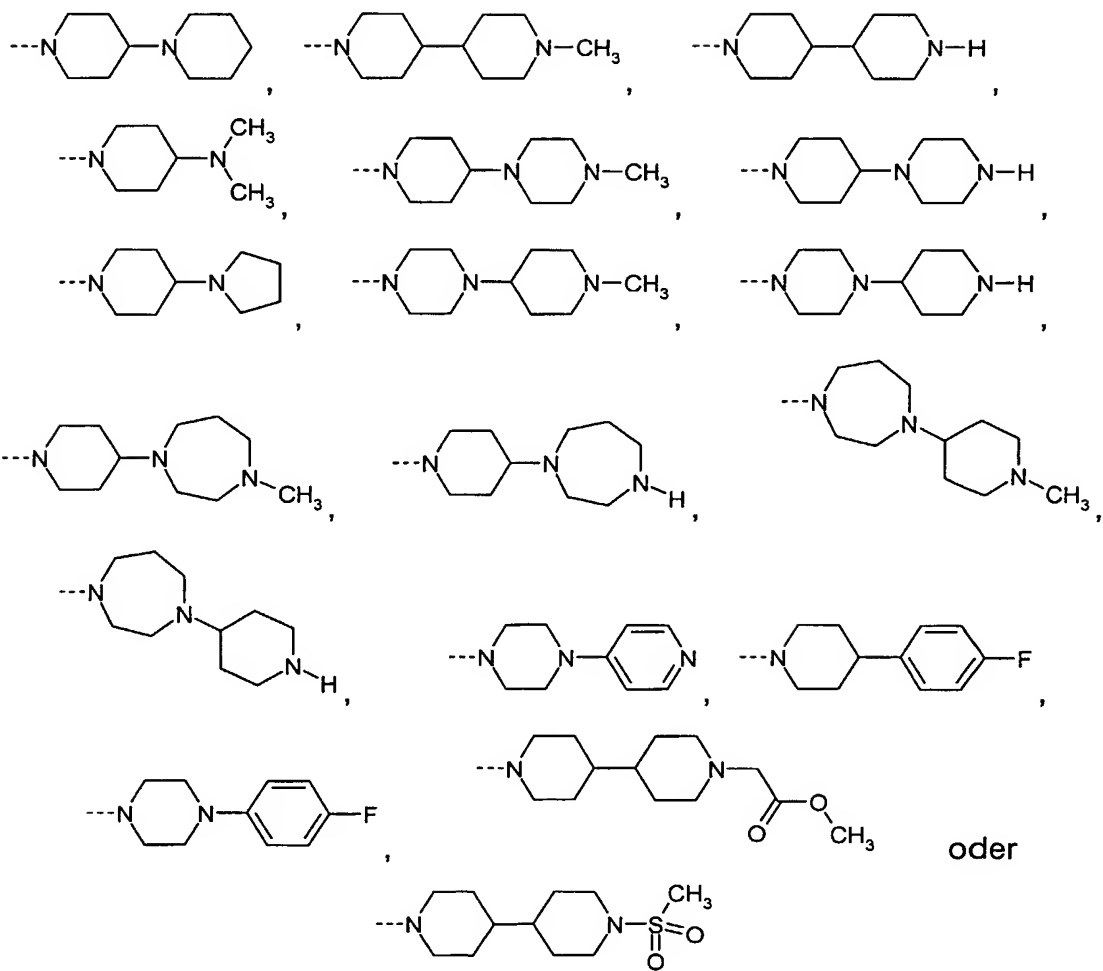
X eine Methylen- oder NH-Gruppe,

R^1 einen Rest der Formel



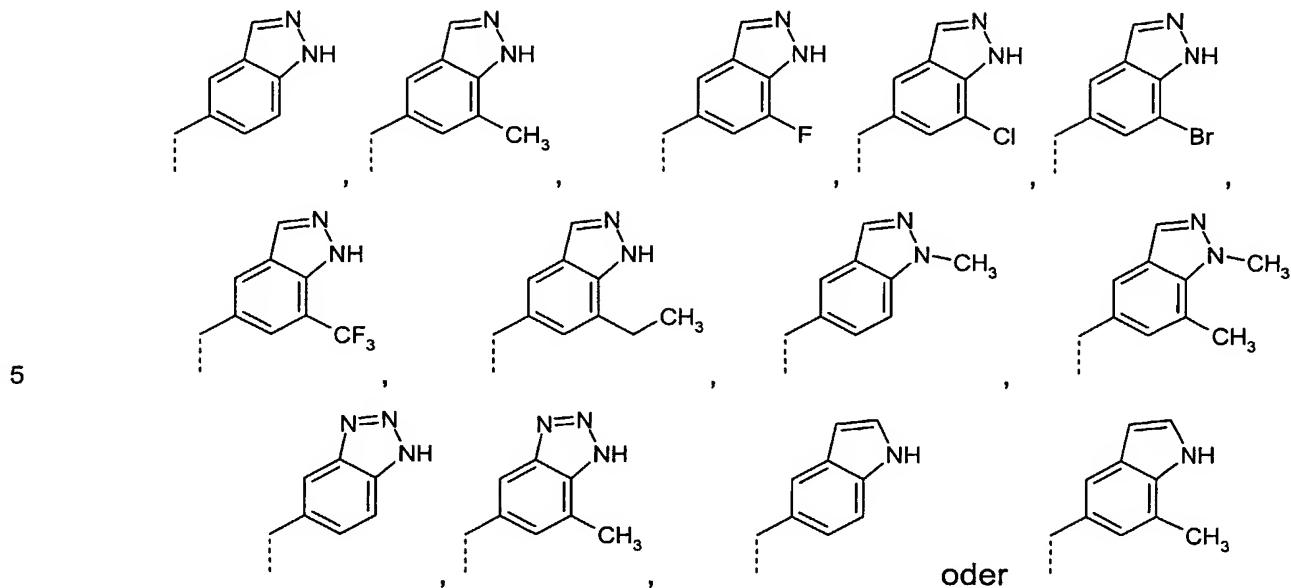
5 und

R^2 einen Rest der Formel

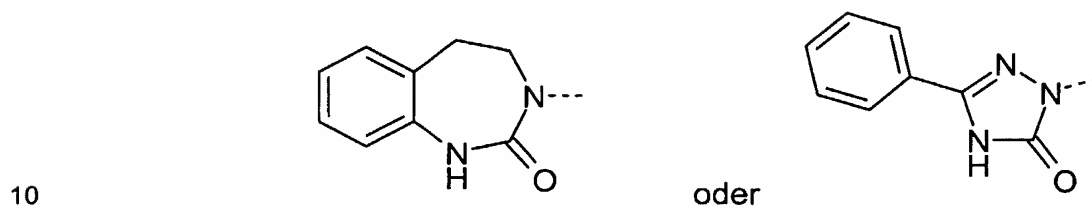


Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

die Kombination von A, B, D und E eine Gruppe der Formel

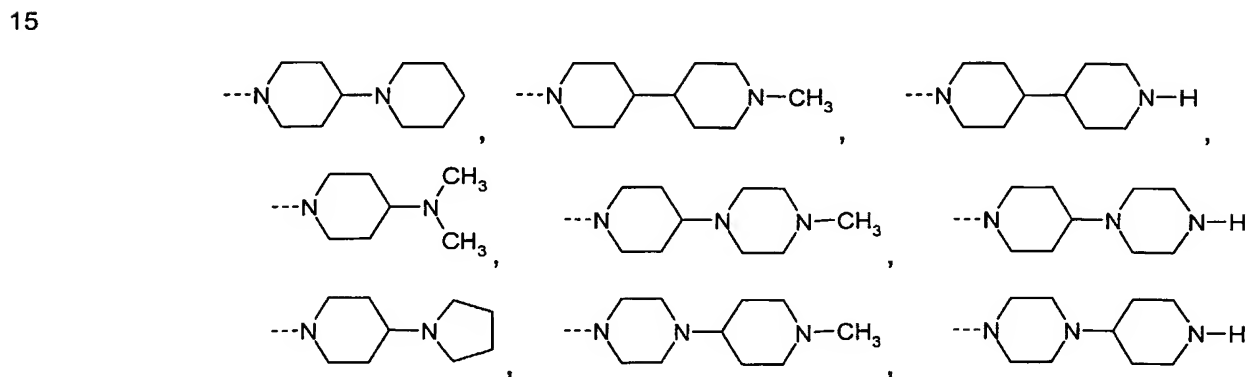


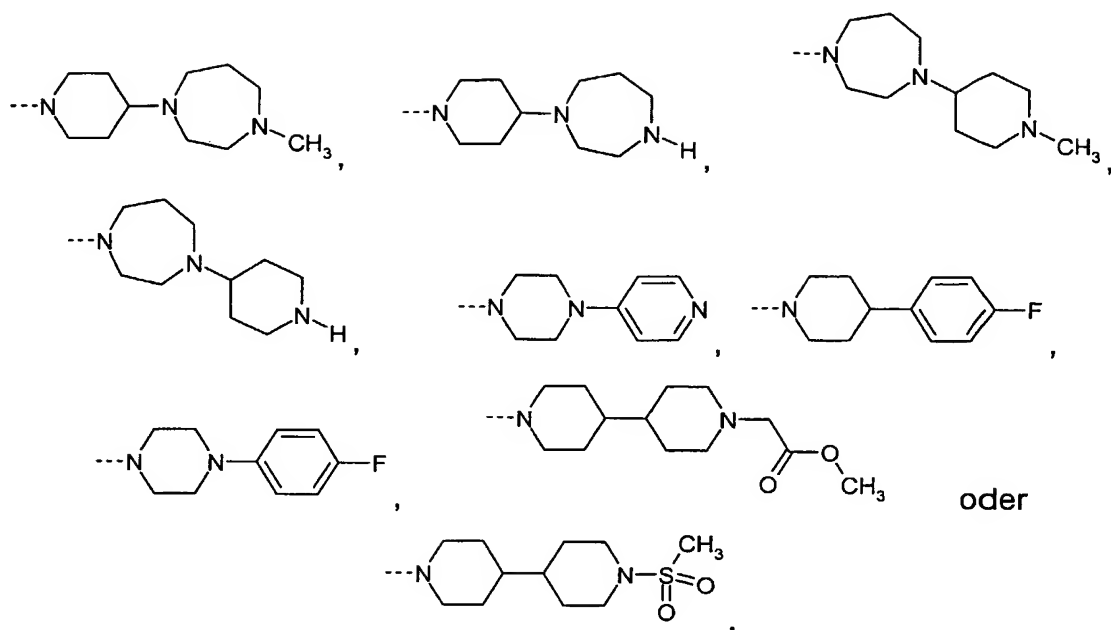
R¹ einen Rest der Formel



und

R² einen Rest der Formel





5

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

10

- (1) 1-(1,4'-Bipiperidiny-1'-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (2) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (3) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1'-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (4) 1-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (5) (*S*)-2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (6) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-

- yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (7) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (8) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (9) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (10) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (11) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (12) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (13) 1-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (14) 1-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (15) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (16) (1'-{2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester,
- (17) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methanesulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure

- [2-(1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (22) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (27) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (28) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

- (29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (33) [1'-(3-(1*H*-Indazol-5-yl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-essigsäuremethylester,
- (34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methanesulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (35) 1-(1,4'-Bipiperidiny-1'-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (36) 1-(1'-Methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (37) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (38) 1-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (39) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (40) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-

- 1,4-dion,
- (41) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (42) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (43) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (44) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (45) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (46) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (47) 1-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (48) 1-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (49) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (50) (1'-(2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-essigsäure-methylester,

- (51) 1-(1'-Methanesulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (52) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (53) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (54) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (55) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (56) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (57) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (58) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (59) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (60) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

- (61) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (62) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (63) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (64) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (65) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (66) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (67) [1'-(3-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-yl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-essigsäure-methylester,
- (68) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1'-methanesulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (69) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (70) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (71) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (72) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (73) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (74) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (75) 1-(1,4'-Bipiperidiny-1'-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (76) 1-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (77) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (78) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (79) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (80) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (81) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (82) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (83) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (84) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (85) 2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-4-[4-(2-

- oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (86) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (87) 2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (88) 2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (89) 2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (90) 2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (91) 2-(7-Chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (92) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (93) 2-(7-Chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (94) 2-(7-Chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (95) 2-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (96) 2-(7-Chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-

- 1,4-dion,
- (97) 2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (98) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (99) 2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (100) 2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (101) 2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (102) 2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (103) 1-(1'-Methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,
- (104) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,
- (105) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (106) 4-[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,
- (107) 1-[4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-

- ylmethyl)-butan-1,4-dion,
- (108) 4-[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,
- (109) 1-(1'-Methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (110) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (111) 2-(1-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (112) 2-(1-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (113) 2-(1-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (114) 2-(1-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (115) 2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (116) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (117) 2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (118) 2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-

- 1,4-dion,
- (119) 2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (120) 2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (121) 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (122) 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-1-4,4'-bipiperidiny-1-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (123) 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (124) 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (125) 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (126) 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (127) 2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (128) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (129) 2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-

piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (130) 2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (131) 2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (132) 2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (133) 2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (134) 1-(4,4'-Bipiperidinyl-1-yl)-2-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (135) 2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (136) 2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (137) 2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (138) 2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (139) 1-(1'-Methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (140) 1-(4,4'-Bipiperidinyl-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (141) 2-(7-Methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (142) 2-(7-Methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (143) 2-(7-Methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (144) 2-(7-Methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (145) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (146) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (147) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (148) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (149) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (150) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (151) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (152) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure

- [2-(4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (153) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (154) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (155) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (156) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (157) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (158) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (159) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (160) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (161) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (162) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

- (163) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (164) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (165) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (166) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (167) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (168) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (169) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (170) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (171) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (172) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

- (173) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (174) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (175) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (176) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (177) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (178) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (179) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (180) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (181) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (182) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-2-oxo-ethyl]-amid,
- (183) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure

- {1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (184) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (185) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (186) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (187) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (188) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (189) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (190) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (191) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (192) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (193) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure

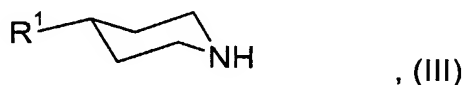
- [1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (194) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (195) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (196) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (197) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (198) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (199) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (200) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (201) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (202) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (203) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (204) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besonders bewährt:

- (a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die
10 NH-Gruppe bedeutet und A, B, D, E, R¹ und R² wie eingangs erwähnt definiert sind:

Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel



15

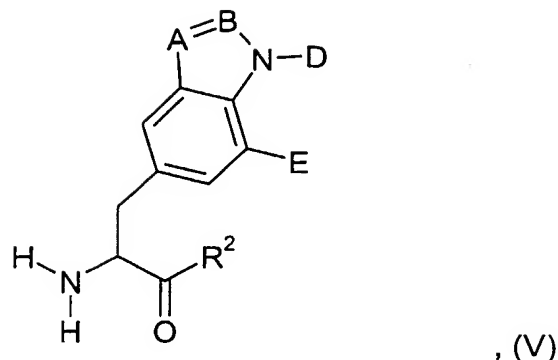
in der R¹ wie eingangs erwähnt definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel



20

in der G eine nucleofuge Gruppe, bevorzugt die Phenoxy-, 1H-Imidazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-Gruppe bedeutet,

- 25 und mit primären Aminen der allgemeinen Formel



in der R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten.

5

Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, dass man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten (III) oder (V) mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivates der allgemeinen Formel (IV) in einem geeigneten Lösungsmittel bei tieferer

10 Temperatur zur Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der anderen Komponente (III) oder (V) zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(trichlormethyl)-carbonat) einer tertiären Base, beispielsweise von Triethylamin, *N*-Ethyldiisopropyl-

15 amin, Pyridin, 1,5-Diaza-bicyclo-[4,3,0]-non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-un-dec-7-en, durchgeführt. Als Lösungsmittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonyl-

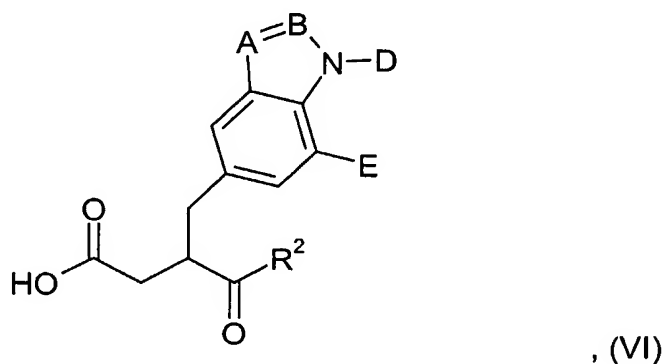
20 komponente werden wasserfreie Chlorkohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, bevorzugt. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen -30°C und $+25^{\circ}\text{C}$, bevorzugt -5°C und $+10^{\circ}\text{C}$, für die zweite Reaktionsstufe zwischen $+15^{\circ}\text{C}$ und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, bevorzugt zwischen $+20^{\circ}\text{C}$ und $+70^{\circ}\text{C}$ (Siehe

25 auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53-93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, S.

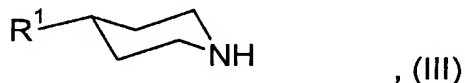
1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569-4572 (1983)).

(b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und A, B, D, E, R¹ und R² wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der A, B, D, E und R² wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



in der R¹ die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt.

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxytris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden.

Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagens in Lösungsmitteln wie
5 Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30°C und $+30^{\circ}\text{C}$, bevorzugt -20°C und $+25^{\circ}\text{C}$, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyldiisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

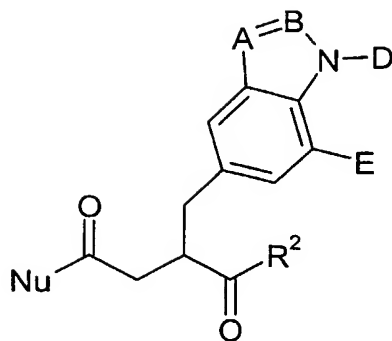
10

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das
15 "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VI) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die
20 Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösungsmittel und bei Temperaturen zwischen -20 und $+25^{\circ}\text{C}$, bevorzugt 0°C und $+25^{\circ}\text{C}$.

(c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die
25 Methylengruppe bedeutet und A, B, D, E, R^1 und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel

30



, (VII)

in der A, B, D, E und R^2 wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass R^2 kein primäres oder sekundäres Amin enthält, und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodat, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1H-Imidazol-1-yl-, eine
 5
 10
 15
 gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1H-Pyrazol-1-yl-, eine 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran-yl- oder Pyridin-yl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1H)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-, 1H-Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



, (III)

20

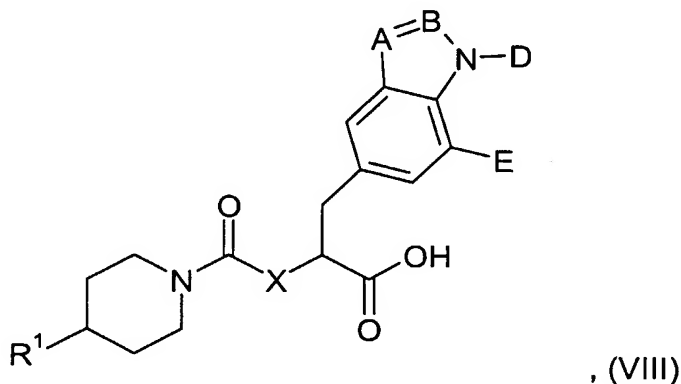
in der R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem
 25
 Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und $+120^\circ\text{C}$, bevorzugt -10°C und $+30^\circ\text{C}$, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur

Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Tri-methylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, *N*-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en, als Lösungsmittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

(d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A, B, D, E, R¹ und X wie eingangs erwähnt definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der A, B, D, E, R¹ und X wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin R² mit der Maßgabe, dass keine weitere freie primäre oder sekundäre, aliphatische Aminofunktion enthalten ist.

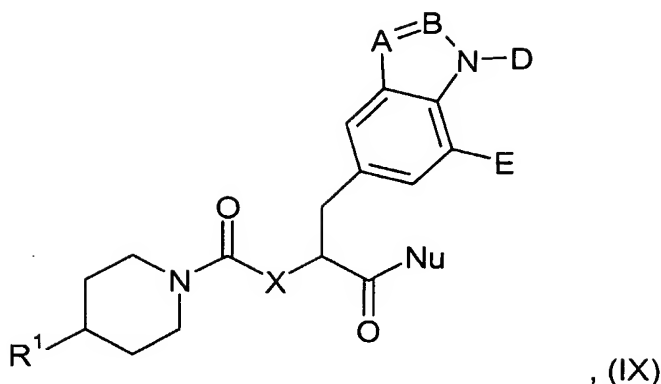
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-

carbodiimid, O-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetramethyluronium-hexa-fluor-phosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-
5 3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei
10 Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen
15 Formel (I) wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (VIII) und dem Kohlensäure-monoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen R²
20 erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösungsmittel und bei Temperaturen zwischen -20°C und +25°C, bevorzugt zwischen 0°C und +25°C.

(e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R¹ wie eingangs erwähnt definiert ist:

30 Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A, B, D, E, R¹ und X wie eingangs erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyl-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-oxy-, Phthalimidyloxy-, 1*H*-Benzo-triazol-1-yl-oxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Amin R², mit der Maßgabe, dass keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyldiisopropylamin, *N*-Ethyldicyclo-

hexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diaza-bicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösungsmittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkali-carbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten ein oder mehrere Chiralitätszentren. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfasst die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)- oder (-)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösungsmittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösungsmitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden

Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten
5 Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver,
10 unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (III) erhält man, soweit sie nicht
15 literaturbekannt oder gar käuflich sind, entsprechend den in WO 98/11128 und DE 199 52 146 angegebenen Verfahren. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind käuflich. Verbindungen der allgemeinen Formel (V) lassen sich nach dem Peptidchemiker geläufigen Methoden aus geschützten Phenylalaninen und Amin

20 en der allgemeinen Formel R^2 herstellen. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (VI) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel R^2 mit 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren und anschließende hydrolytische Abspaltung der Alkylgruppe. Die erforderlichen 2-(Alkoxycarbonylmethyl)-3-aryl-propansäuren können in Analogie zu literatur-

25 bekannten Methoden (David A. Evans, Leester D. Wu, John J. M. Wiener, Jeffrey S. Johnson, David H. B. Ripin und Jason S. Tedrow, J. Org.Chem 64, 6411-6417 [1999]; Saul G. Cohen und Aleksander Milovanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 3495-3502 [1968]; Hiroyuki Kawano, Youichi Ishii, Takao Ikariya, Masahiko Saburi, Sadao Yoshikawa, Yasuzo Uchida und Hidenori Kumobayashi, Tetrahedron Letters 28, 1905-1908 [1987]) hergestellt werden. Carbonsäuren der allgemeinen Formel (VIII)

30 können nach den in der WO 98/11128 angegebenen Verfahren aus allgemein zugänglichen Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können, sofern sie

geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, 5 Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die neuen Verbindungen der Formel (I), falls sie Carbonsäurefunktion enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder 10 organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze überführen. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nur ein Chiralitätselement besitzen. Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der 20 allgemeinen Formel (I) vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere 25 Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer 30 Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Die voranstehend genannten neuen Verbindungen und deren physiologisch

verträgliche Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

5

Zum Nachweis der Affinität der voranstehend genannten Verbindungen zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

10 A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit
15 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO₃ 16.2, MgSO₄ 0.8, NaHPO₄ 1.0, CaCl₂ 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der
20 Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren.
25 Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem
30 Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM ¹²⁵I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gen-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration

durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 μ M humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

- 10 Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test IC_{50} -Werte ≤ 10000 nM.

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

- 15 SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 μ l Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 μ l) als Agonist in steigenden Konzentrationen (10^{-11} bis 10^{-6} M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

20

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 μ l 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

- 25 Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die pA_2 -Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro*-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10^{-12} bis 10^{-5} M.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die

erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:

- 5 Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungen-
- 10 erkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.
- 15 Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

20

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1

25 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann

30 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder

gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder
5 sequentiell verabreicht werden.

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinika, β -Blocker, α -Agonisten und α -
10 Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT_{1B/1D}-Agonisten oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon,
15 Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet
20 werden können.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Acclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen,
25 Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Zomepirac oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Rofecoxib und Celecoxib, in Betracht.

30 Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, Topiramat, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin,

Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Lidocain oder Diltiazem und andere 5-HT_{1B/1D}-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet werden.

5

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

- 10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Trithium oder Ersatz von Halogenatomen durch
- 15 Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Experimenteller Teil

- 20 Für hergestellten Verbindungen liegen in der Regel IR-, UV-, ¹H-NMR und/oder Massenspekten vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R_F-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_F-Werte wurden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid
- 25 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Zu chromatographischen Reinigungen wurde Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70my) verwendet. Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern
- 30 gemessen:
- Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm

| Zeit (min) | Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure) | Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure) |
|------------|--|---|
| 0 | 90 | 10 |
| 9 | 10 | 90 |
| 10 | 10 | 90 |
| 11 | 90 | 10 |

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

- 5 Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

- 10 In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

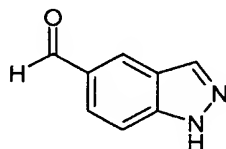
| | | |
|----|-----------|---------------------------------|
| | abs. | absolutiert |
| | Boc | <i>tert.</i> -Butoxycarbonyl |
| | CDI | <i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol |
| 15 | CDT: | 1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol) |
| | DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| | EtOAc | Essigsäureethylester |
| | EtOH | Ethanol |
| | ges. | gesättigt |
| 20 | halbkonz. | halbkonzentriert |
| | HCl | Salzsäure |
| | HOAc | Essigsäure |
| | HOBt: | 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat |
| | i. vac. | in vacuo (im Vakuum) |
| 25 | KOH | Kaliumhydroxid |

| | | |
|----|--------|--|
| | konz. | konzentriert |
| | MeOH | Methanol |
| | MTBE | Methyl- <i>tert.</i> -butylether |
| | NaCl | Natriumchlorid |
| 5 | NaOH | Natriumhydroxid |
| | org. | organisch |
| | RT | Raumtemperatur |
| | TBTU: | 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Tetrafluorborat |
| | TFA | Trifluoressigsäure |
| 10 | THF | Tetrahydrofuran |
| | wässr. | wässrig |

A) Herstellung von Zwischenprodukten

15 Zwischenprodukt 1:

1*H*-Indazol-5-carbaldehyd



20

Zu einer Lösung von 11.64 g (59.08 mmol) 5-Brom-1*H*-indazol in 150 mL THF wurde unter Argon portionsweise innerhalb von 10 Minuten 2.60 g (65.00 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) zugegeben und das Gemisch 15 Minuten bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -70 °C gekühlt und innerhalb von 30

25 Minuten 100.00 mL (130.00 mmol) *sec*-Butyllithium (1.3 M in Cyclohexan) zugetropft, wobei die Temperatur unter -60 °C gehalten wurde. Das Gemisch wurde weitere 2 h bei -70 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 20.00 mL (0.260 mol) DMF in 20 mL THF zugetropft, wobei die Temperatur unter -50 °C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Anschließend

30 wurde das Gemisch auf 0 °C gekühlt und langsam 180 mL 2N wässriger HCl zugetropft, weitere 15 Minuten gerührt und mit ges. wässriger Natriumbicarbonat-

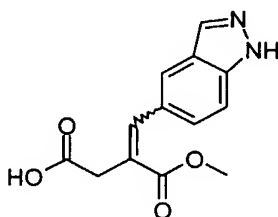
Lösung ein pH von 9-10 eingestellt. Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1:1 v/v), Verreiben mit Hexan und Trocknen i. vac. bei 50 °C lieferte das Produkt.

- 5 Ausbeute: 4.40 g (51 % der Theorie)
 $R_f = 0.37$ (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 1/1 v/v)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 147$

Zwischenprodukt 2:

10

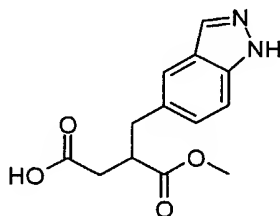
2-[1-(1*H*-Indazol-5-yl)-methyliden]-bernsteinsäure-methylester



- 15 Zu einer Lösung von 2.00 g (13.68 mmol) 1*H*-Indazol-5-carbaldehyd und 2.80 mL (20.97 mmol) Bernsteinsäure-dimethylester in 100 mL *tert*-Butanol wurde 3.40 g (29.69 mmol) Kalium-*tert*-butylat zugegeben und das Gemisch 2 h bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, mit 200 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase zweimal mit EtOAc gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit
- 20 halbkonz. wässriger HCl auf pH 3-4 angesäuert und erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Diisopropylether und wenig Isopropanol verrieben, abfiltriert und der Rückstand mit Diisopropylether gewaschen (3.60 g, 1. Stereoisomer). Die Mutterlauge wurde i. vac. eingeeengt und
- 25 der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc / HOAc 10/0.1 v/v) gereinigt und i. vac. getrocknet (3.60 g, 2. Stereoisomer).
Ausbeute: 7.20 g (2 Stereoisomeren, 74 % der Theorie)
 $R_f = 0.49$ (Kieselgel, EtOAc / HOAc 100/1 v/v)
ESI-MS: $(M+H)^+ = 261$

30

Zwischenprodukt 3:2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-bernsteinsäure-methylester



5

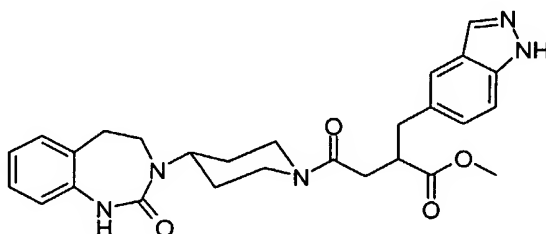
Eine Suspension von 1.30 g (5.00 mmol) 2-[1-(1*H*-Indazol-5-yl)-methyliden]-bernsteinsäure-methylester und 0.60 g Pd/C (10%) in 40 mL MeOH/EtOAc (1:1) wurde 3 h bei 50 °C und 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde
10 abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 1.30 g (99 % der Theorie)

$R_f = 0.64$ (Kieselgel, EtOAc / HOAc 100/1 v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 263$

15 Zwischenprodukt 4:2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure-methylester



20

Zu einer Lösung von 1.50 g (5.72 mmol) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-bernsteinsäure-methylester und 1.30 mL (7.25 mmol) Hünigsbase in 50 mL THF wurde 2.30 g (6.88 mmol) TBTU zugegeben und das Gemisch 30 Minuten bei RT gerührt. 1.50 g (6.11
25 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on wurde zugegeben und weitere 5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 mL EtOAc

verdünnt, die org. Phase zweimal mit 15% wässriger Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / ges. wässriger Ammoniak 50/45/5 v/v/v) gereinigt und das Rohprodukt mit Diisopropylether verrieben.

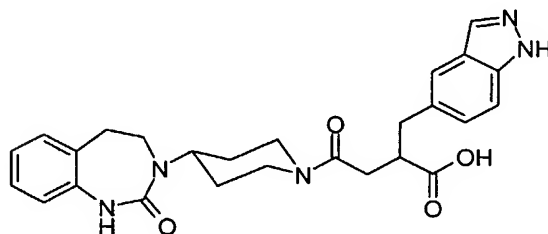
Ausbeute: 1.60 g (57 % der Theorie)

$R_f = 0.51$ (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / ges. wässriger Ammoniak 50/45/5 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 492$

Zwischenprodukt 5:

2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure



Zu einer Lösung von 1.60 g (3.27 mmol) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure-methylester in 20 mL THF wurde eine Lösung von 0.20 g (8.18 mmol) Lithiumhydroxid in 10 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 15 mL 1N wässriger HCl angesäuert und die wässrige Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Diisopropylether verrieben und i. vac. getrocknet.

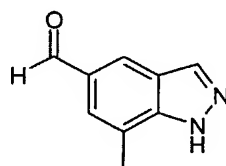
Ausbeute: 1.20 g (77 % der Theorie)

$R_f = 0.05$ (Kieselgel, Dichlormethan / Cyclohexan / MeOH / ges. wässriger Ammoniak 70/15/15/2 v/v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 476$

Zwischenprodukt 6:7-Methyl-1*H*-indazol-5-carbaldehyd

5



Das Zwischenprodukt wurde analog Zwischenprodukt 1 ausgehend von 5-Brom-7-methyl-1*H*-indazol erhalten.

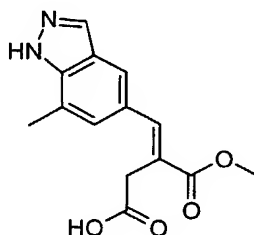
10 Ausbeute: 7.10 g (69 % der Theorie)

$R_f = 0.05$ (Kieselgel, Petrolether / EtOAc 2/1 v/v)

ESI-MS: $(M)^+ = 160$

Zwischenprodukt 7:

15

2-[1-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-yl)-meth-(*E*)-yliden]-bernsteinsäure-methylester

- 20 Eine Suspension von 5.90 g (36.84 mmol) 7-Methyl-1*H*-indazol-5-carbaldehyd und 28.88 g (73.60 mmol) 2-(Triphenyl- λ^5 -phosphanyliden)-bernsteinsäure-methylester in 120 mL THF wurde 5 Tage bei 40 °C gerührt. 50 mL DMSO und weitere 14.0 g 2-(Triphenyl- λ^5 -phosphanyliden)-bernsteinsäure-methylester wurden zugegeben und das Gemisch 7 h bei 95 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 1 L Wasser
- 25 gegossen, die wässrige Phase mit 500 mL EtOAc gewaschen und die org. Phase je zweimal mit Wasser und 15%-iger wässriger Kaliumcarbonat-Lösung extrahiert. Die

vereinigten Wasserphasen wurden mit konz. wässriger HCl auf pH 1 angesäuert und die wässrigen Phasen mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient
5 innerhalb von 60 Minuten, Dichlormethan / MeOH / ges. wässriger Ammoniak 100/0/0 → 0/93/7 v/v/v) gereinigt.

Ausbeute: 2.40 g (24 % der Theorie)

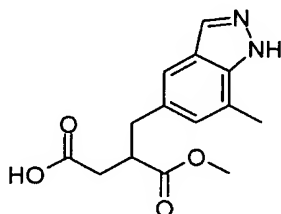
$R_f = 0.40$ (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / ges. wässriger Ammoniak 85/15/1.5 v/v/v)

10 ESI-MS: $(M+H)^+ = 275$

Zwischenprodukt 8:

2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-bernsteinsäure-methylester

15



Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 3 ausgehend von 2-[1-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-yl)-meth-(*E*)-yliden]-bernsteinsäure-methylester erhalten.

20 Ausbeute: 1.10 g (45 % der Theorie)

HPLC-MS: 5.6 Minuten (Agilent Zorbax Stable Bond SB C18, 5 μ m, 75 x 4.6 mm, Gradient in 9 Minuten, Wasser / Acetonitril / Ameisensäure 10/90/0.1 → 90/10/0.1 v/v/v)

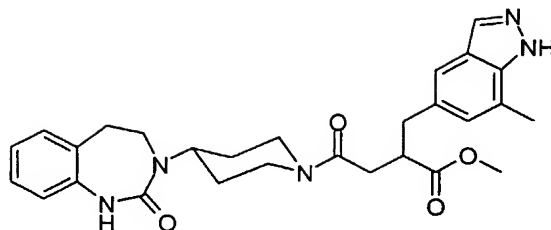
ESI-MS: $(M+H)^+ = 277$

25

Zwischenprodukt 9:

2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure-methylester

30



Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 4 ausgehend von 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-bernsteinsäure-methylester und 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2-on erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 0.90 g (90 % der Theorie)

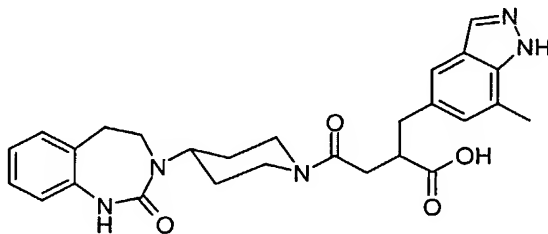
$R_f = 0.35$ (Kieselgel, EtOAc / MeOH 9/1 v/v)

HPLC-MS: 6.9 Minuten (Agilent Zorbax Stable Bond SB C18, 5 μ m, 75 x 4.6 mm, Gradient in 9 Minuten, Wasser / Acetonitril / Ameisensäure 10/90/0.1 \rightarrow 90/10/0.1 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 504$

Zwischenprodukt 10:

2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure



Das Zwischenprodukt wurde analog zu Zwischenprodukt 5 ausgehend von 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure-methylester erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 0.80 g (82 % der Theorie)

HPLC-MS: 6.2 Minuten (Agilent Zorbax Stable Bond SB C18, 5 μ m, 75 x 4.6 mm, Gradient in 9 Minuten, Wasser / Acetonitril / Ameisensäure 10/90/0.1 \rightarrow 90/10/0.1 v/v/v)

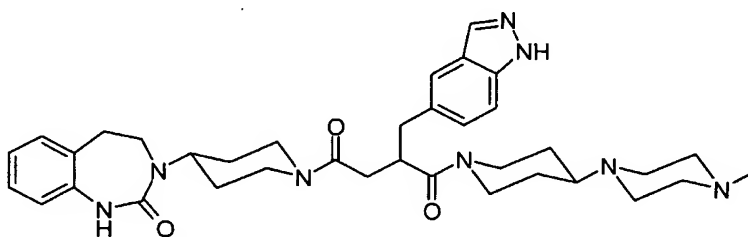
ESI-MS: (M+H)⁺ = 490

5

B) Herstellung von Endverbindungen

Herstellung von Beispiel (5):

- 10 (S)-2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion
-



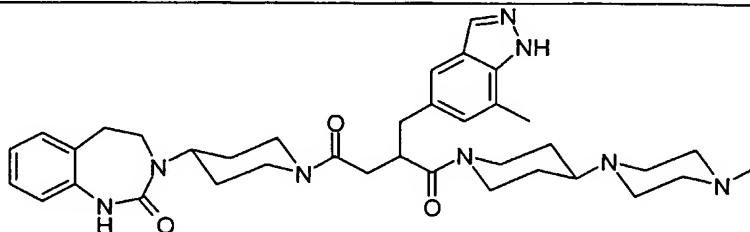
- 15 Zu einer Lösung von 600.0 mg (1.262 mmol) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure in 30 mL THF wurde bei RT 450.0 mg (1.345 mmol) TBTU und 0.270 mL (1.532 mmol) Hünigsbase zugegeben und das Gemisch 30 Minuten gerührt. 250.0 mg (1.373 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin wurde zugegeben und das Gemisch weiter
- 20 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 mL EtOAc verdünnt und die org. Phase zweimal mit 15%-iger wässriger Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient Dichlormethan / MeOH / ges. wässriger Ammoniak 100/0/0 \rightarrow 80/18/2) gereinigt. Der
- 25 Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben und i. vac. bei 50 °C getrocknet. Ausbeute: 520 mg (64% der Theorie)

R_f = 0.37 (Kieselgel, Dichlormethan / Cyclohexan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 70/15/15/2 v/v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 641

Herstellung von Beispiel 39:

2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-
 5 (2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion



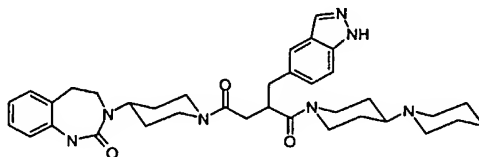
Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1 aus 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-buttersäure
 10 (Zwischenprodukt 10) und 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC-MS (Agilent Zorbax Stable Bond SB C18, 5 µm, 75 x 4.6 mm, Wasser / Acetonitril / Ameisensäure 10/90/0.1 → 90/10/0.1 v/v/v) gereinigt. Ausbeute: 360 mg (34% der Theorie)

$R_f = 0.35$ (Kieselgel, Dichlormethan / MeOH / konz. wässriger Ammoniak 85/15/1.5
 15 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 655$

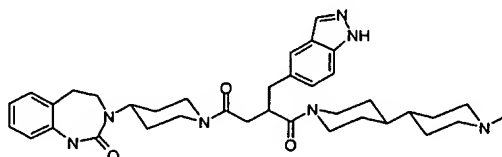
Analog können folgende Beispiele hergestellt werden:

(1)



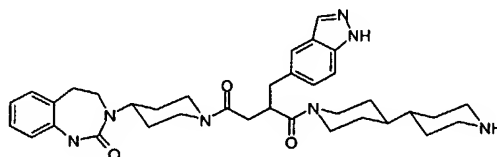
1-(1,4'-Bipiperidiny-1'-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(2)



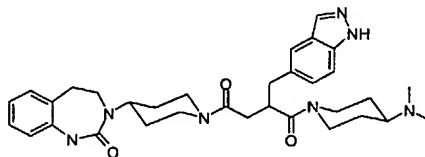
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(3)



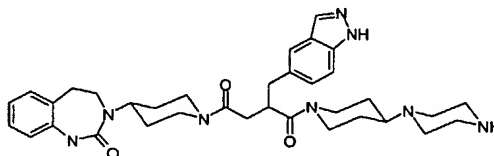
1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(4)



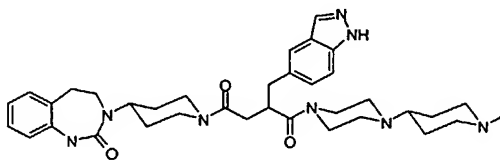
1-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(6)



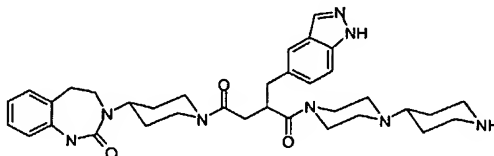
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(7)



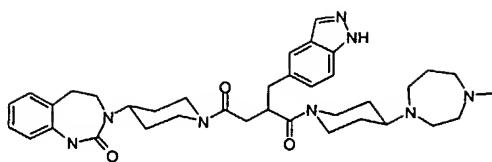
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(8)



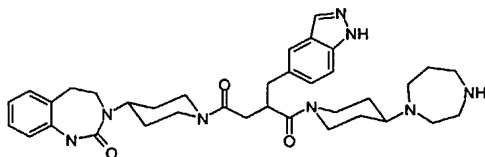
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(9)



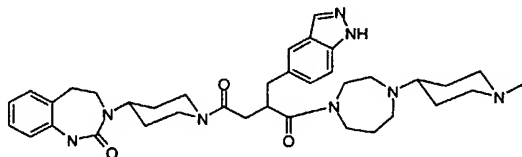
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(10)



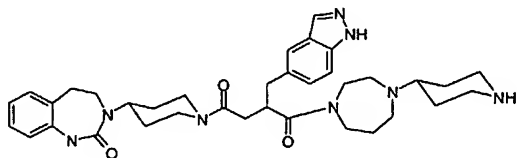
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(11)



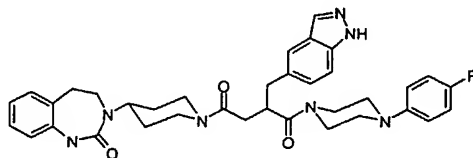
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(12)



2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-butan-1,4-dion,

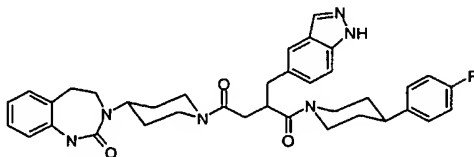
(13)



1-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-

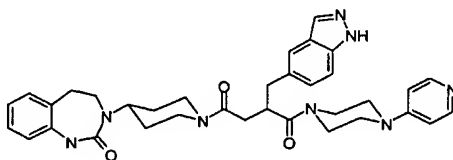
1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(14)



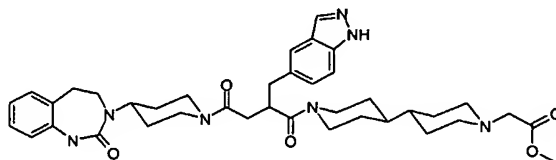
1-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(15)



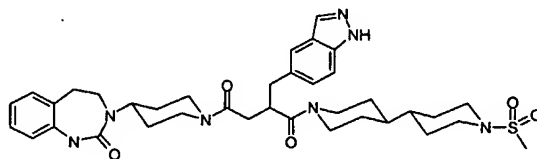
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(16)



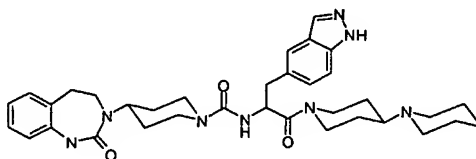
1'-(2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester,

(17)



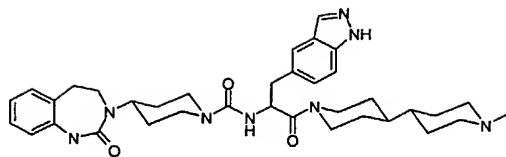
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methanesulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(18)



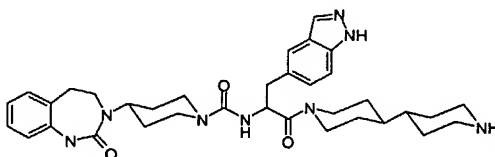
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1,4'-bipiperidinyl-1'-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(19)



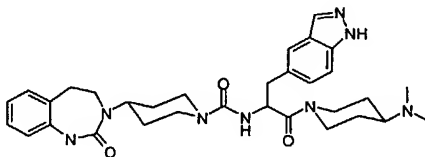
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-
amid,

(20)



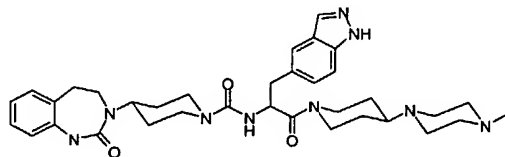
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidin-1-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(21)



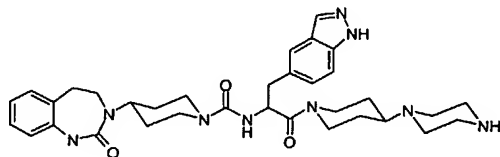
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-
amid,

(22)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-
ethyl}-amid,

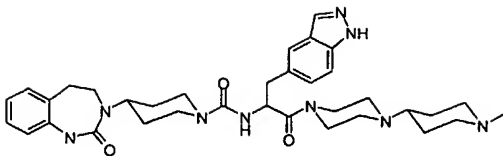
(23)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-

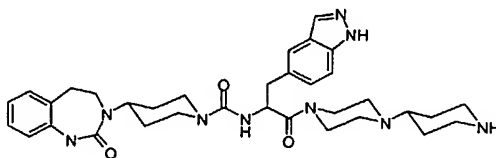
amid,

(24)



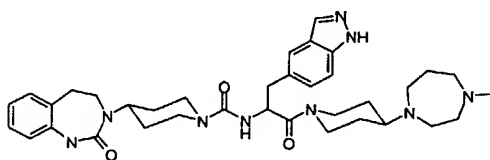
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(25)



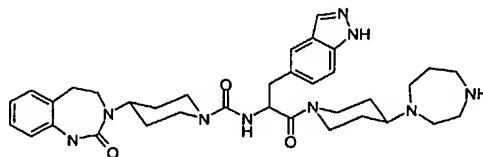
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(26)



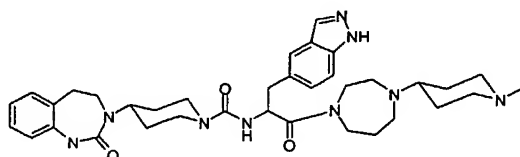
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(27)



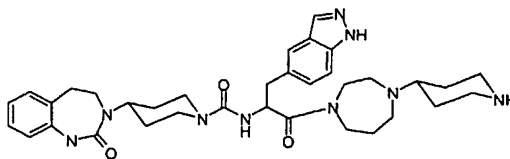
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(28)



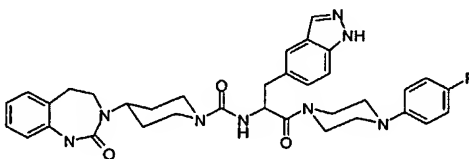
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-
 diazepin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(29)



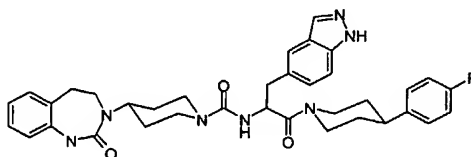
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-
 yl)-ethyl]-amid,

(30)



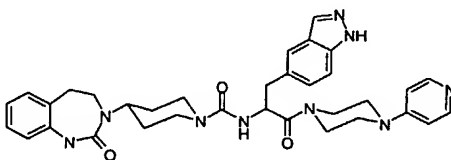
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-
 amid,

(31)



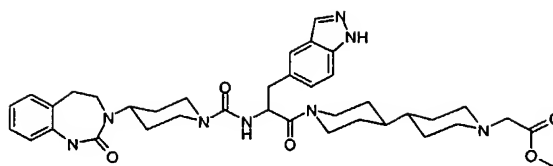
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-
 amid,

(32)



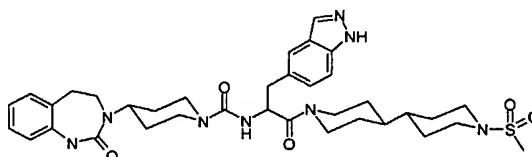
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(33)



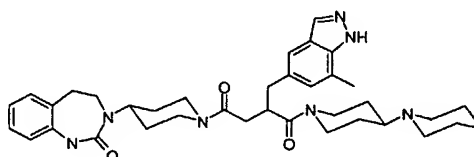
[1'-(3-(1*H*-Indazol-5-yl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidinyl-1-yl]-essigsäuremethylester,

(34)



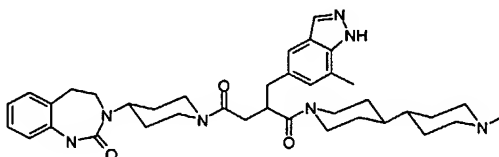
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methanesulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxoethyl]-amid,

(35)



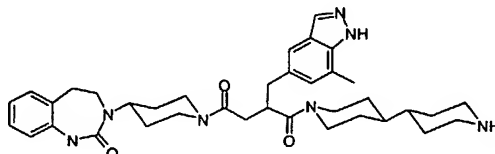
1-(1,4'-Bipiperidinyl-1'-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(36)



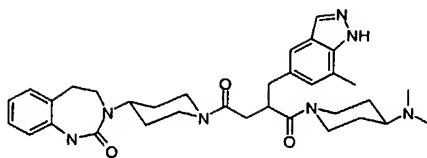
1-(1'-Methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(37)



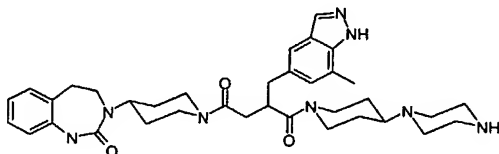
1-(4,4'-Bipiperidinyl-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(38)



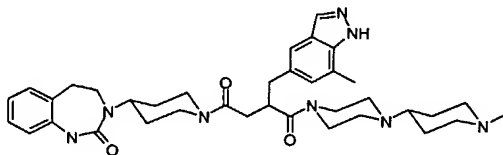
1-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(40)



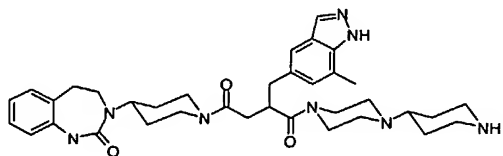
2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(41)



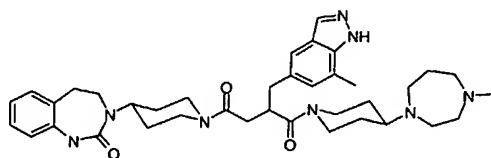
2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(42)



2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

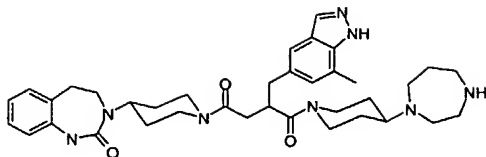
(43)



2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-

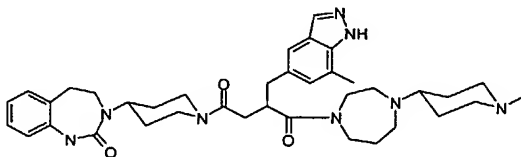
piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(44)



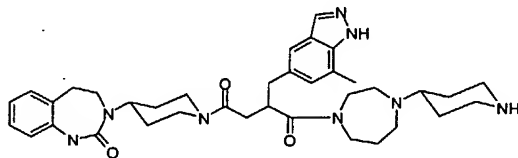
2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(45)



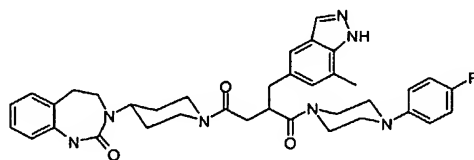
2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(46)



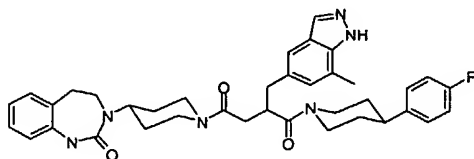
2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(47)



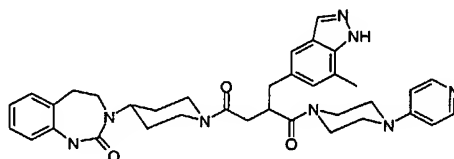
1-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(48)



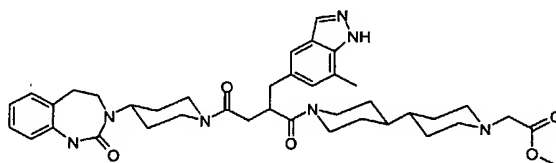
1-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(49)



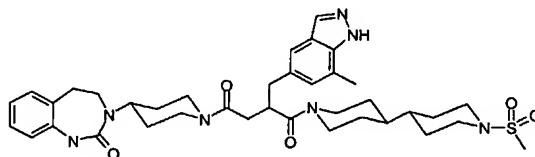
2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(50)



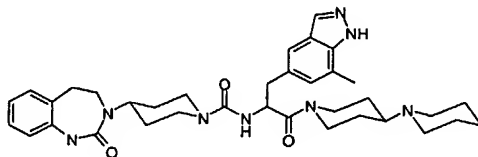
(1'-{2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-essigsäure-methylester,

(51)



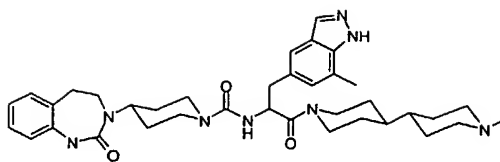
1-(1'-Methanesulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(52)



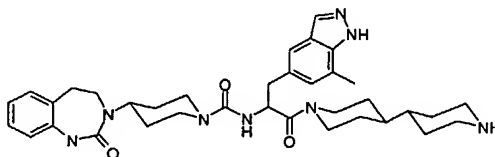
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(53)



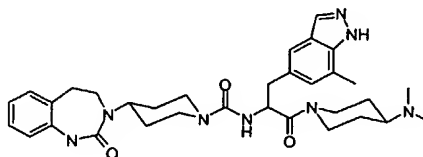
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(54)



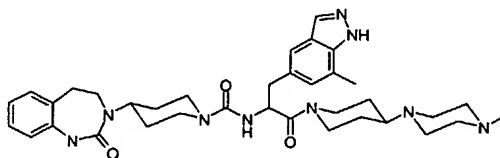
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(55)



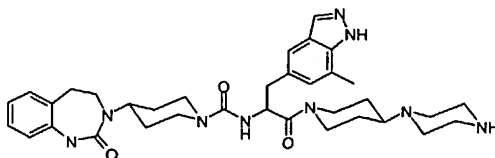
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(56)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

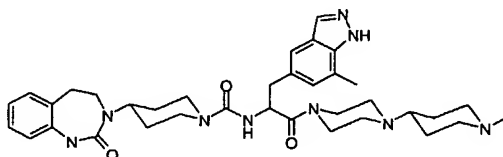
(57)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure

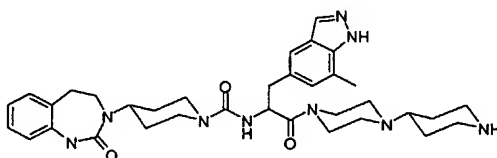
[1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(58)



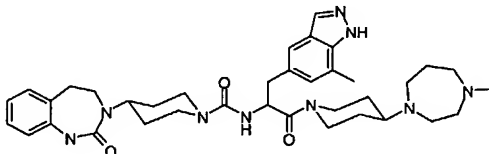
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(59)



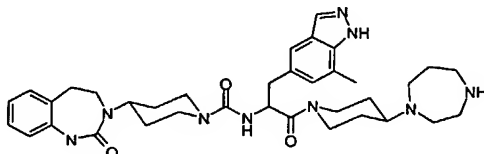
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(60)



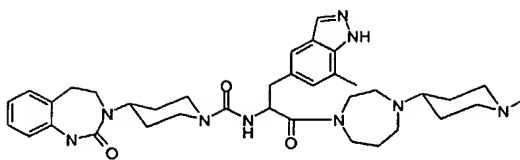
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(61)



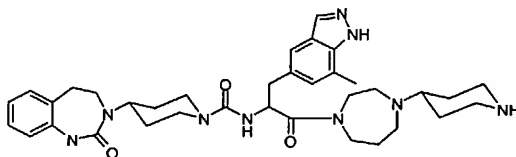
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(62)



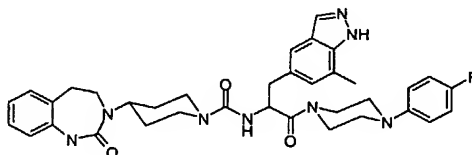
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 {1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-
 1,4-diazepin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(63)



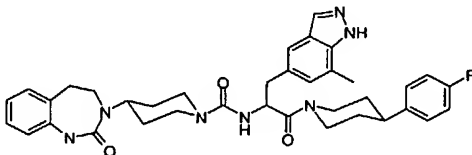
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-
 diazepin-1-yl)-ethyl]-amid,

(64)



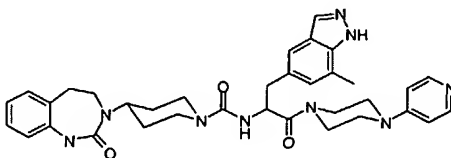
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-
 oxo-ethyl]-amid,

(65)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-
 ethyl]-amid,

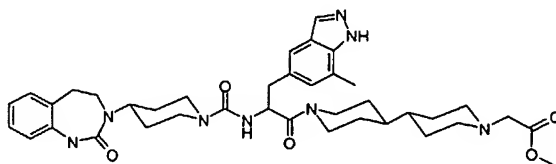
(66)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure

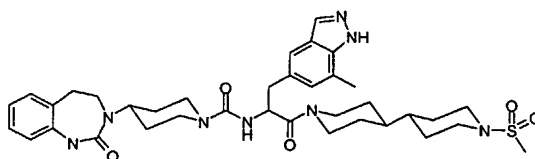
[1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(67)



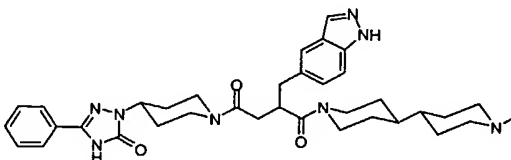
[1'-(3-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-yl)-2-[[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-essigsäure-methylester,

(68)



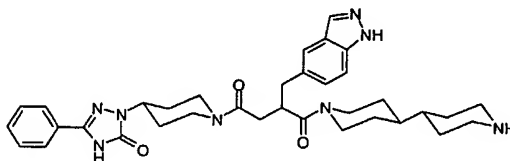
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(1'-methanesulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(69)



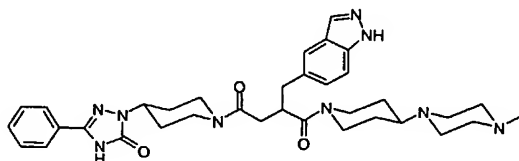
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(70)



1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

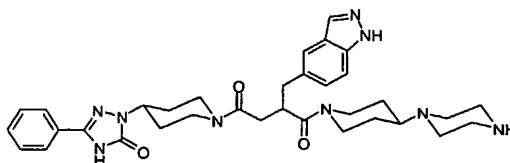
(71)



2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-

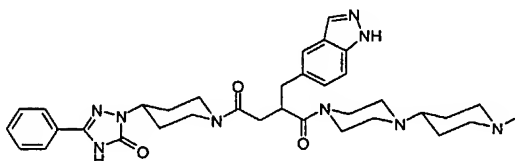
oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(72)



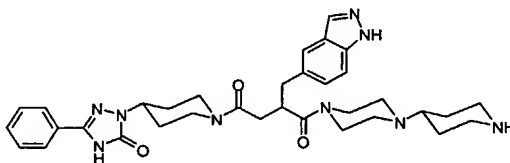
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(73)



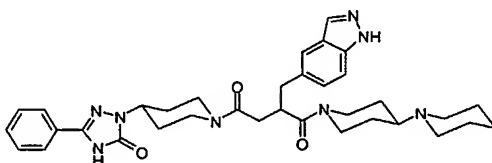
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(74)



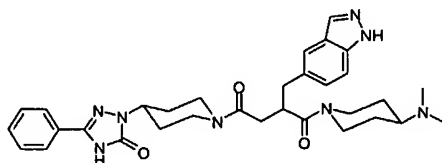
2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(75)



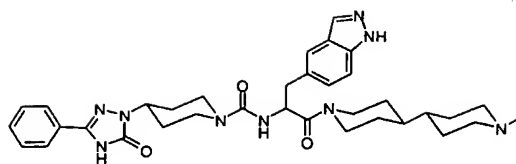
1-(1,4'-Bipiperidiny-1'-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(76)



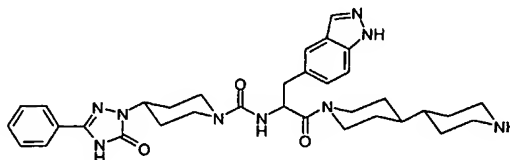
1-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(77)



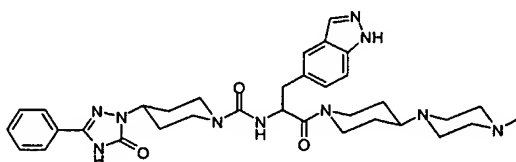
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(78)



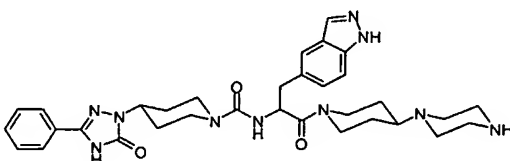
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(79)



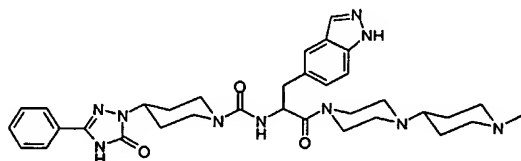
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(80)



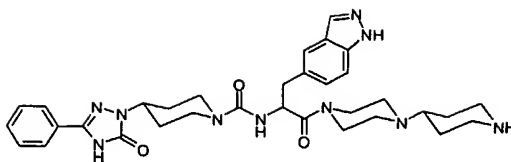
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(81)



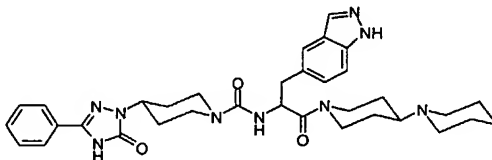
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(82)



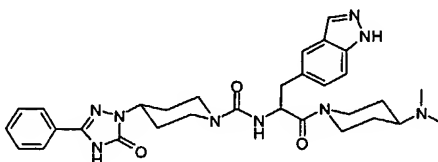
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(83)



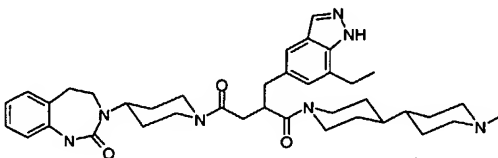
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(84)



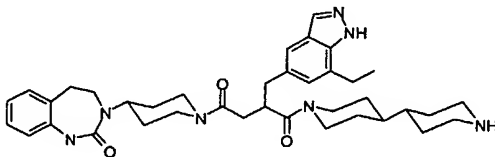
4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(85)



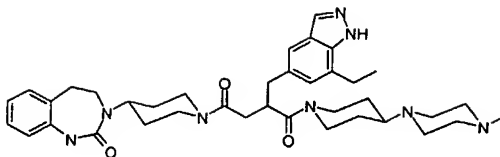
2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(86)



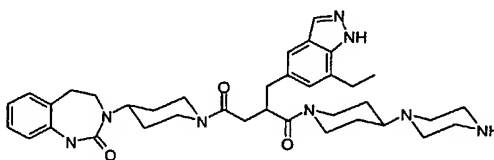
1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(87)



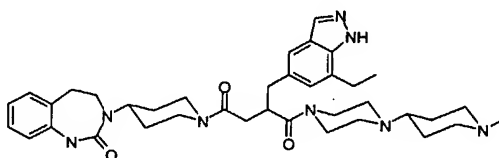
2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(88)



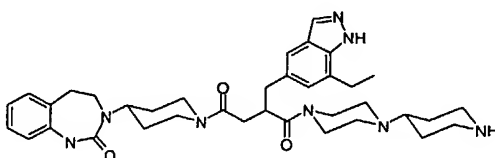
2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(89)



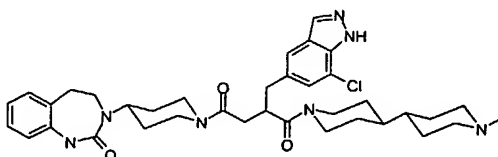
2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(90)



2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

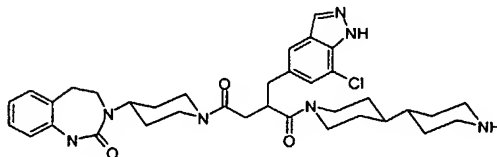
(91)



2-(7-Chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-

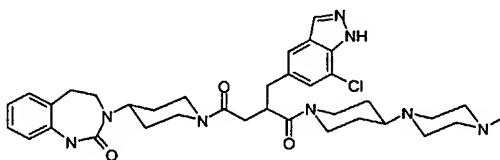
oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(92)



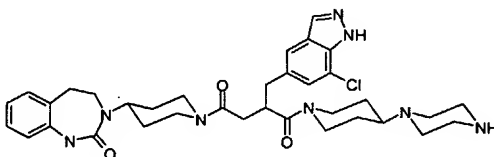
1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(93)



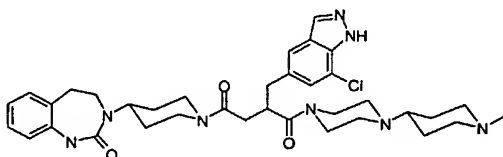
2-(7-Chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(94)



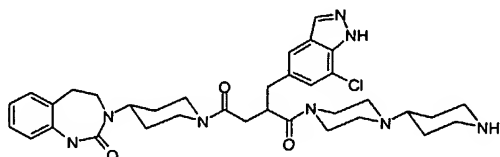
2-(7-Chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(95)



2-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

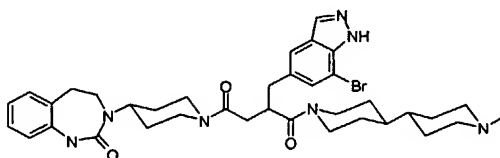
(96)



2-(7-Chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-

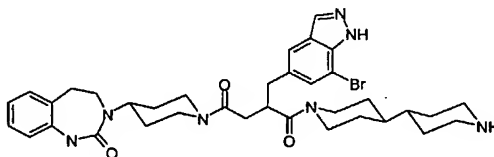
benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(97)



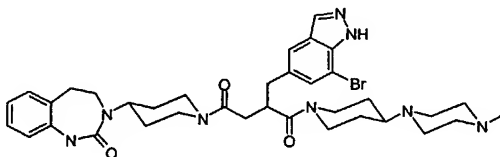
2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(98)



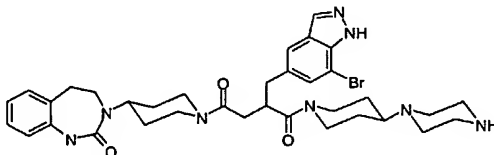
1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(99)



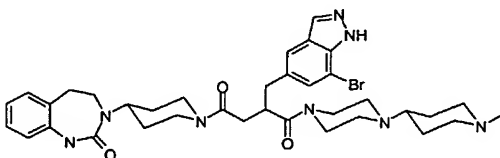
2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(100)



2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

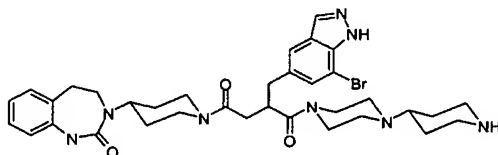
(101)



2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-

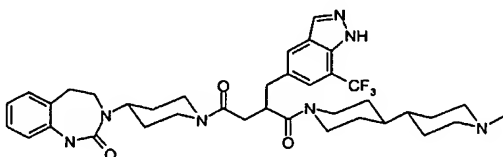
yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(102)



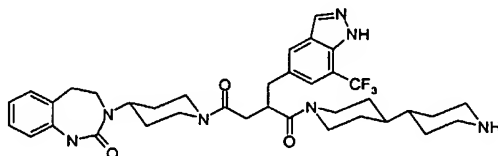
2-(7-Brom-1H-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(103)



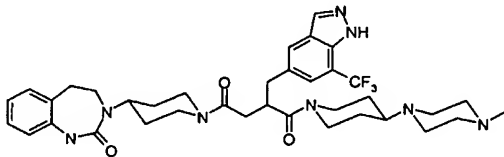
1-(1'-Methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(7-trifluormethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,

(104)



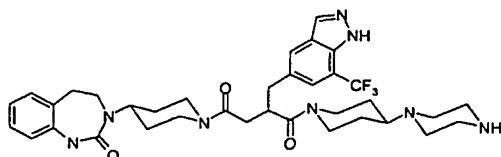
1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(7-trifluormethyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,

(105)



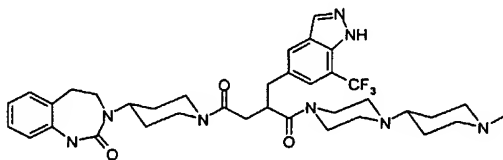
2-(7-Methyl-1H-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(106)



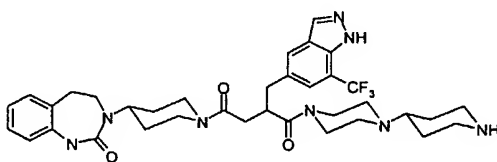
4-[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,

(107)



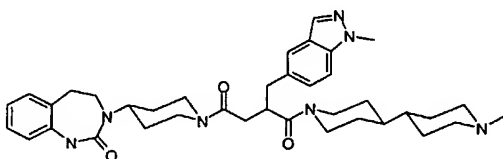
1-[4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,

(108)



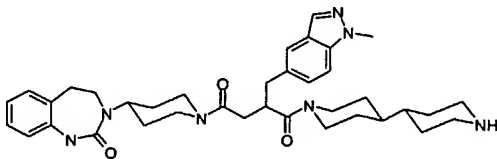
4-[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,

(109)



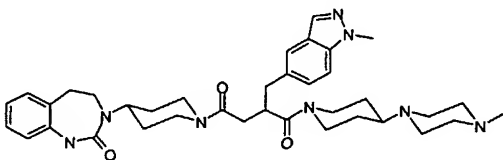
1-(1'-Methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(110)



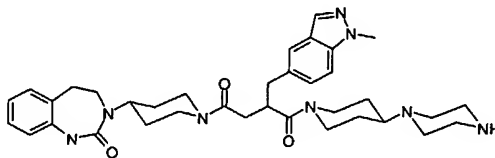
1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(111)



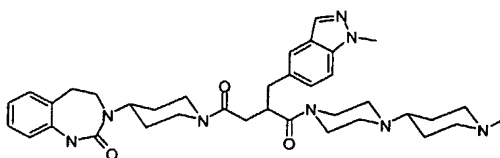
2-(1-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(112)



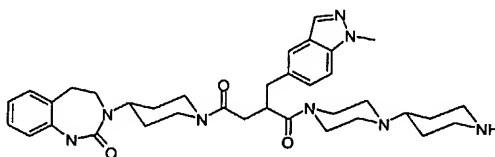
2-(1-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(113)



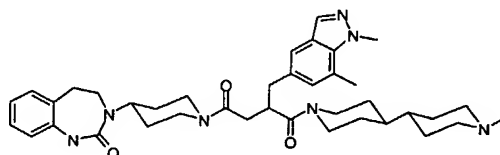
2-(1-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(114)



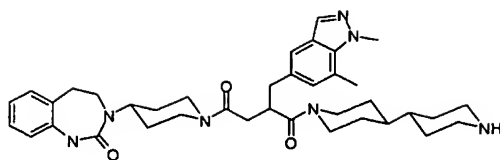
2-(1-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(115)



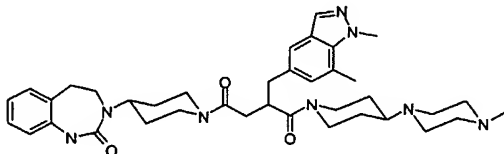
2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(116)



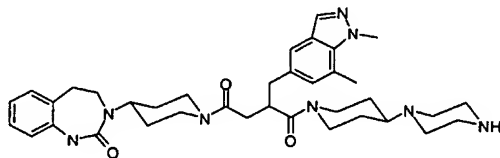
1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(117)



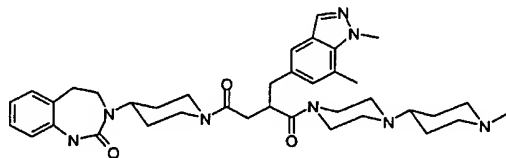
2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(118)



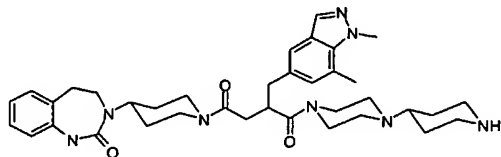
2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(119)



2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

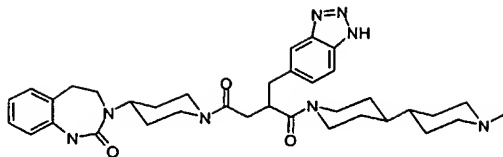
(120)



2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-

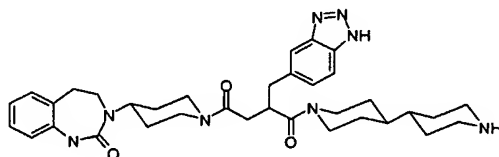
1,4-dion,

(121)



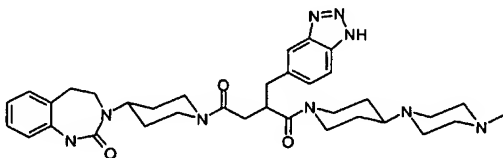
2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(122)



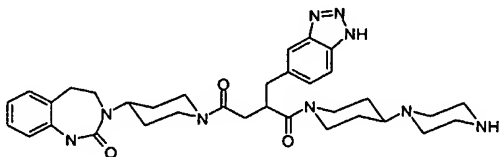
2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-1-4,4'-bipiperidiny-1-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(123)



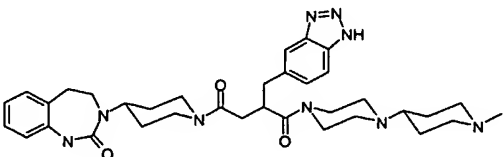
2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(124)



2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

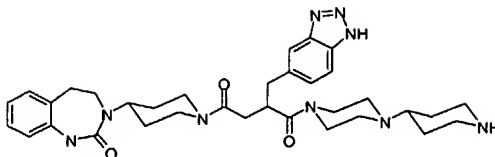
(125)



2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-

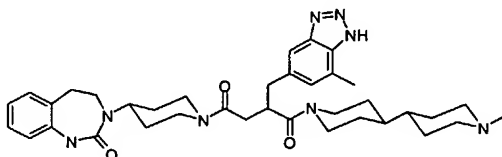
dion,

(126)



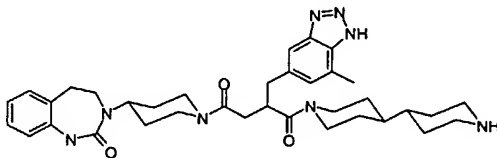
2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(127)



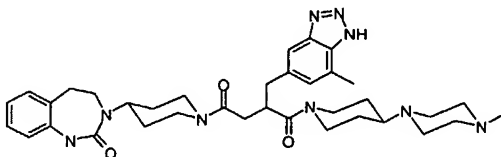
2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(128)



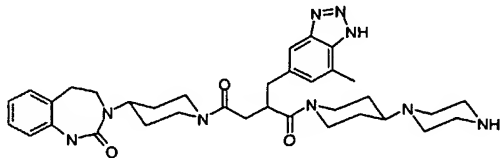
1-(4,4'-Bipiperidinyl-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(129)



2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

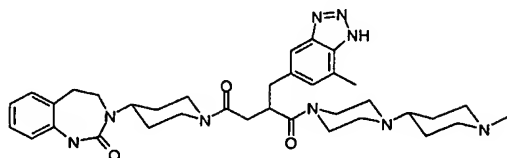
(130)



2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-

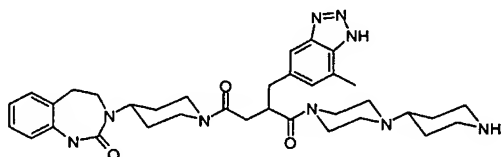
benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(131)



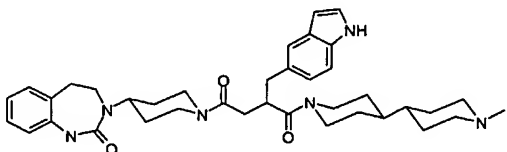
2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(132)



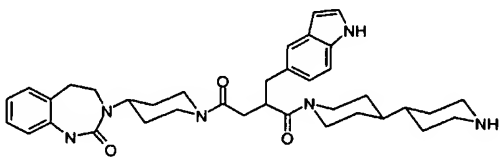
2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(133)



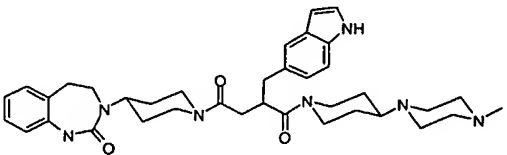
2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(134)



1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

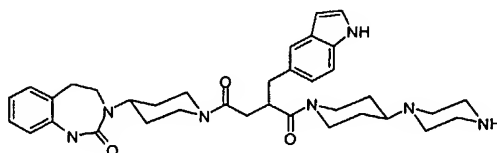
(135)



2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-

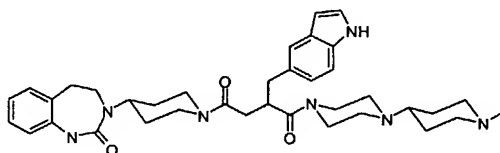
oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(136)



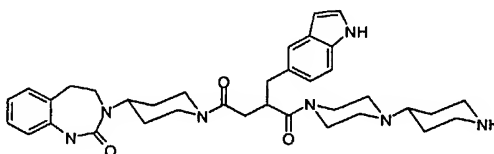
2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(137)



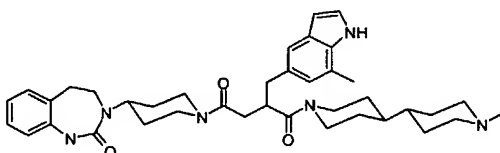
2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(138)



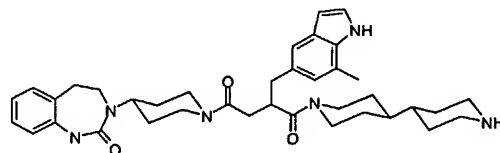
2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(139)



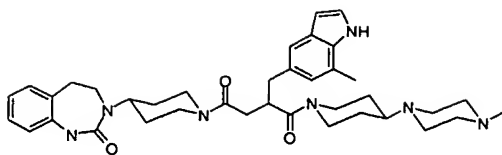
1-(1'-Methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(140)



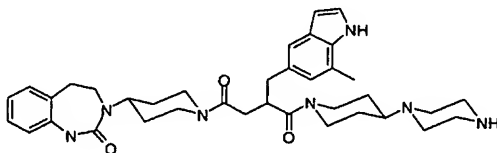
1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(141)



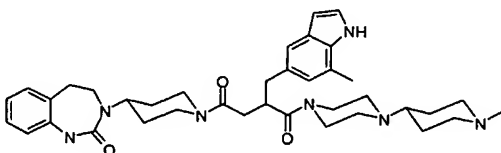
2-(7-Methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(142)



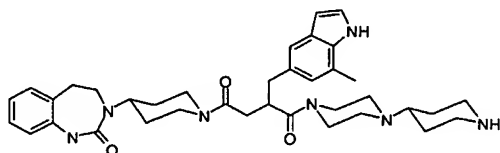
2-(7-Methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,

(143)



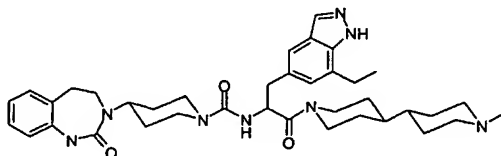
2-(7-Methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

(144)



2-(7-Methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,

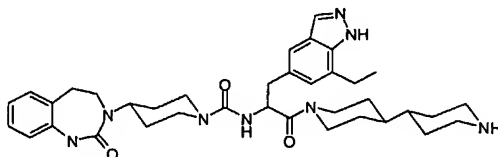
(145)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure

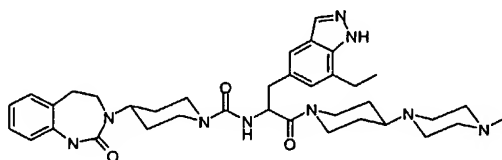
[1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(146)



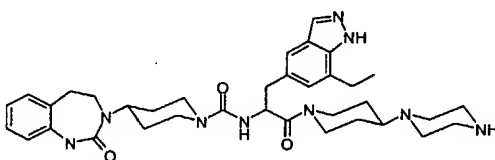
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(147)



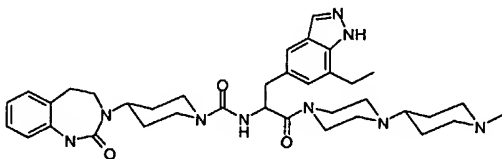
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(148)



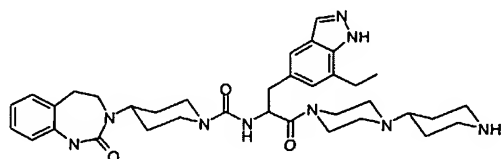
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(149)



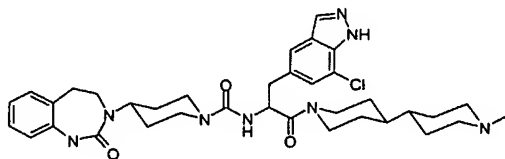
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(150)



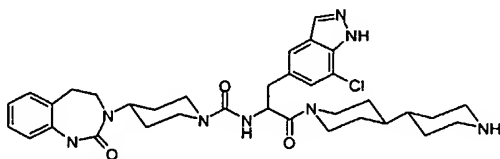
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-
ethyl]-amid,

(151)



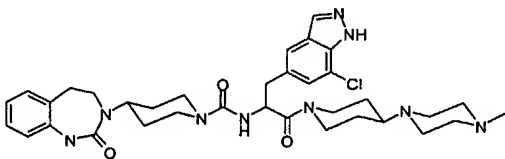
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-
ethyl]-amid,

(152)



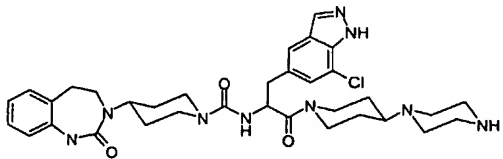
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(153)



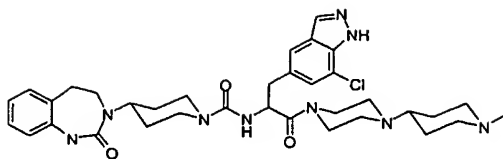
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-
yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(154)



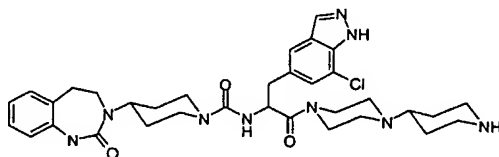
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-
ethyl]-amid,

(155)



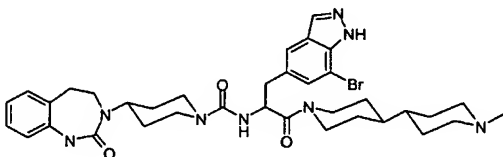
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 {1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(156)



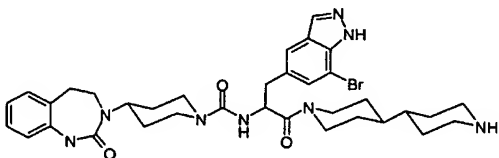
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(157)



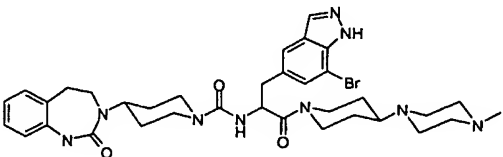
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(158)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

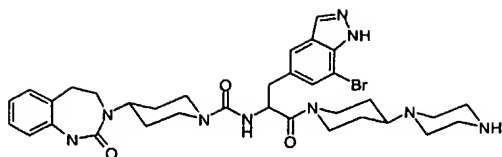
(159)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 {1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-

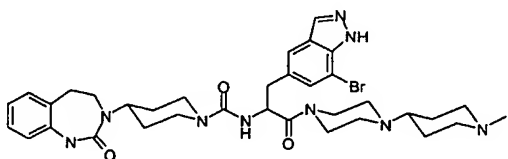
yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(160)



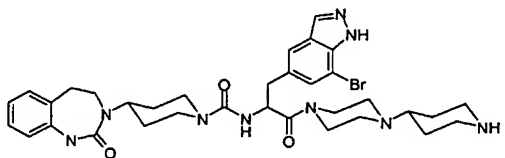
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-
ethyl]-amid,

(161)



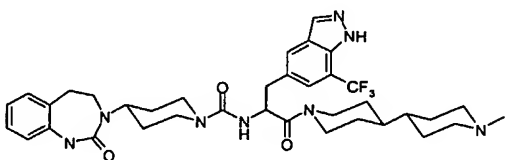
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-
yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(162)



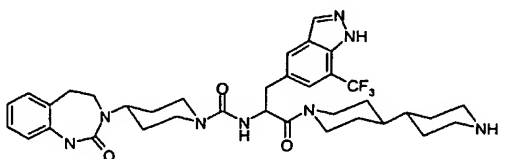
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-
ethyl]-amid,

(163)



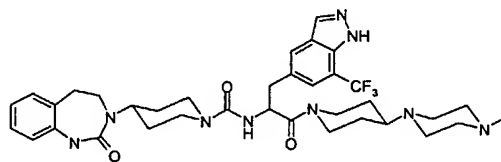
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-
ylmethyl)-ethyl]-amid,

(164)



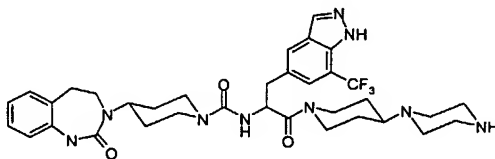
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-
ethyl]-amid,

(165)



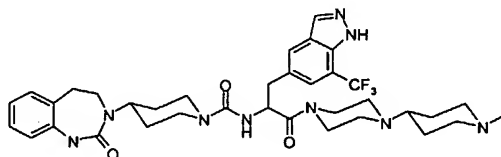
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1*H*-
indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(166)



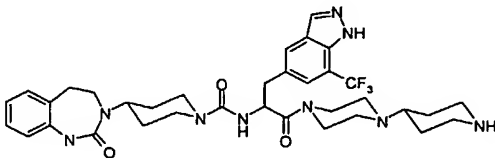
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-
ylmethyl)-ethyl]-amid,

(167)



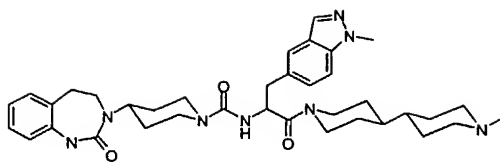
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1*H*-
indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,

(168)



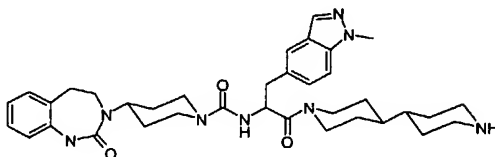
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-
ylmethyl)-ethyl]-amid,

(169)



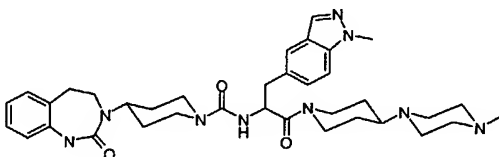
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(170)



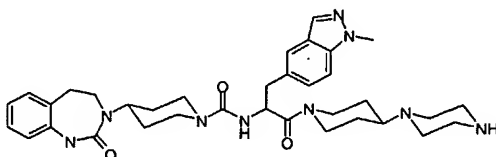
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(171)



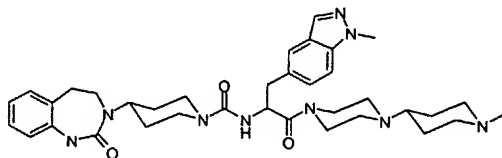
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(172)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

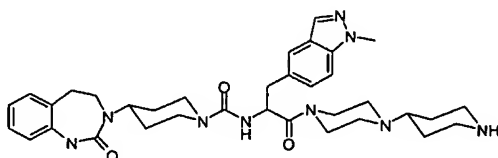
(173)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure

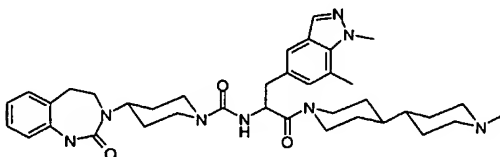
{1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(174)



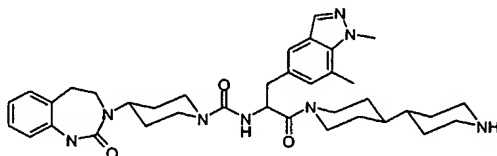
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(175)



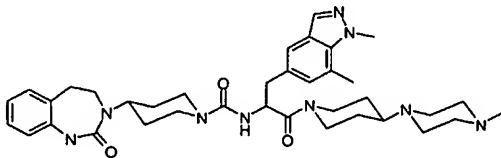
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(176)



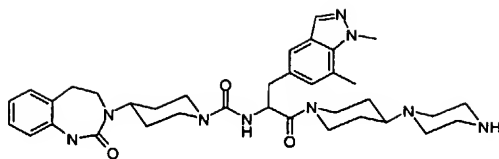
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(177)



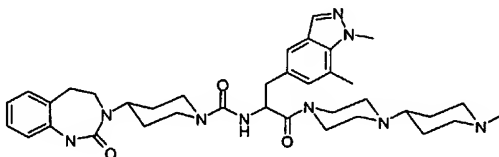
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(178)



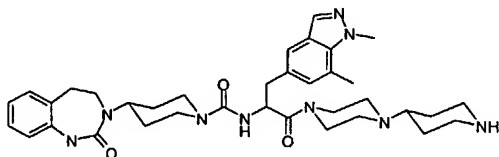
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(179)



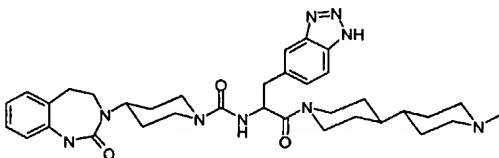
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(180)



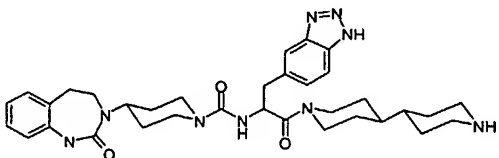
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(181)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

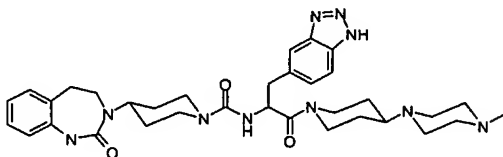
(182)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure

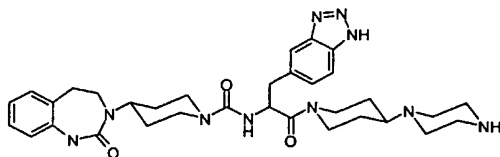
[1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2,4,4'-bipiperidinyl-1-yl-2-oxo-ethyl]-amid,

(183)



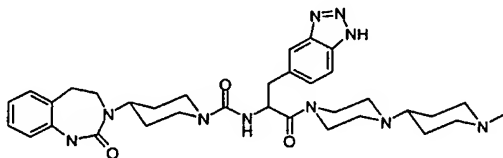
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-
2-oxo-ethyl}-amid,

(184)



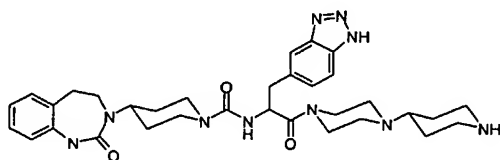
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-
amid,

(185)



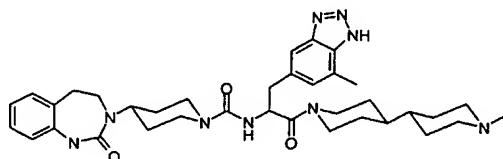
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-
2-oxo-ethyl}-amid,

(186)



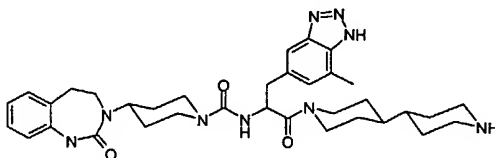
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-
amid,

(187)



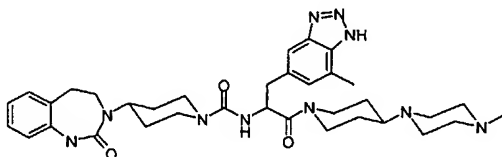
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(188)



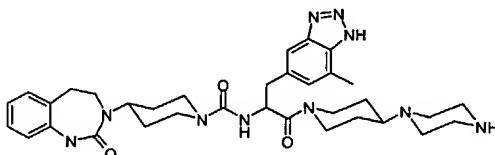
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(189)



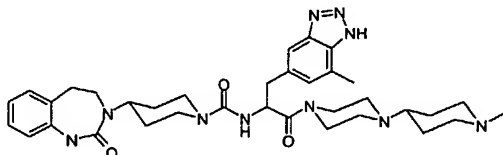
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(190)



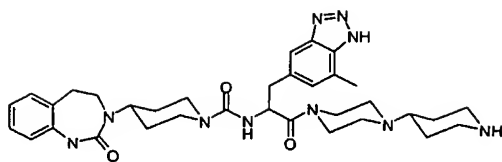
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(191)



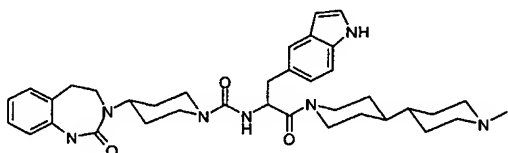
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(192)



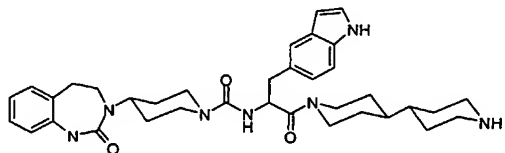
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(193)



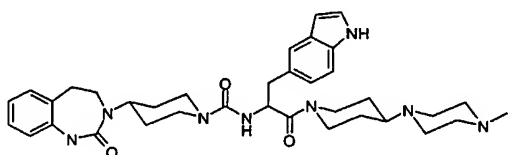
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(194)



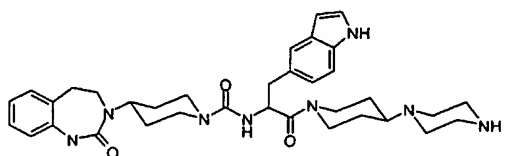
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(195)



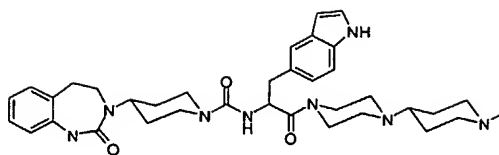
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(196)



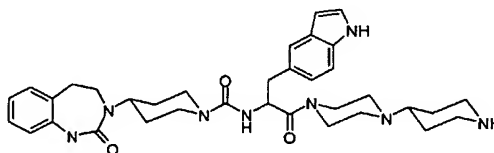
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

(197)



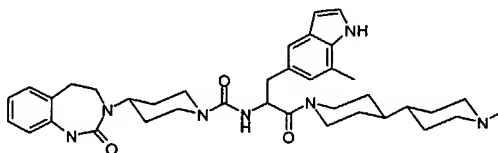
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 {1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(198)



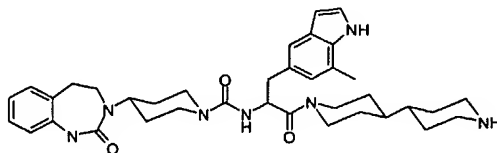
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

(199)



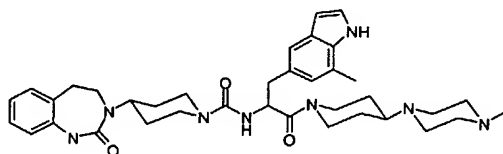
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(200)



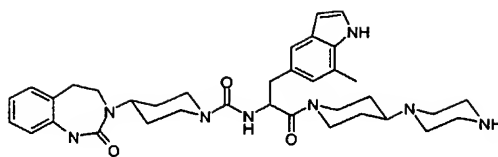
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

(201)



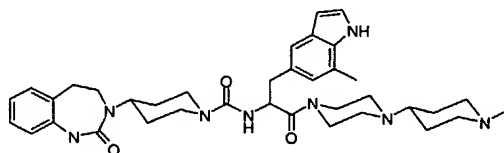
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
 {1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(202)



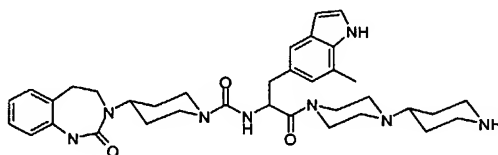
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-
ethyl]-amid,

(203)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-
yl]-2-oxo-ethyl}-amid,

(204)



4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-
ethyl]-amid,

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel (I) enthalten:

5

Beispiel I:

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

10 Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

| | |
|---------------------|----------------|
| Milchzucker | 20.0 mg |
| Hartgelatinekapseln | <u>50.0 mg</u> |
| | 71.0 mg |

5 Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

10 Beispiel II:

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

15 1 Hub enthält:

| | | |
|---------------------|--------|----|
| Wirkstoff | 1.0 | mg |
| Benzalkoniumchlorid | 0.002 | mg |
| Dinatriumedetat | 0.0075 | mg |
| Wasser gereinigt ad | 15.0 | µl |

20

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

25

Beispiel III:

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

30 Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

| | | |
|----------------|------|---|
| Wirkstoff | 0.1 | g |
| Natriumchlorid | 0.18 | g |

| | |
|---------------------|---------|
| Benzalkoniumchlorid | 0.002 g |
| Wasser gereinigt ad | 20.0 ml |

Herstellungsverfahren:

- 5 Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IV:

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

10

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

| | |
|-----------|--------|
| Wirkstoff | 1.0 mg |
|-----------|--------|

| | |
|----------|-------|
| Lecithin | 0.1 % |
|----------|-------|

| | |
|----------------|---------|
| 15 Treibgas ad | 50.0 µl |
|----------------|---------|

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

20

Beispiel V:

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

25 Zusammensetzung:

| | |
|-----------|--------|
| Wirkstoff | 1.0 mg |
|-----------|--------|

| | |
|----------------|--------|
| Natriumchlorid | 0.9 mg |
|----------------|--------|

| | |
|---------------------|----------|
| Benzalkoniumchlorid | 0.025 mg |
|---------------------|----------|

| | |
|-----------------|---------|
| Dinatriumedetat | 0.05 mg |
|-----------------|---------|

| | |
|------------------------|--------|
| 30 Wasser gereinigt ad | 0.1 ml |
|------------------------|--------|

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes

Behältnis abgefüllt.

Beispiel VI:

5 Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

| | | |
|----|--------------------------------|--------|
| | Wirksubstanz | 5 mg |
| | Glucose | 250 mg |
| 10 | Human-Serum-Albumin | 10 mg |
| | Glykofurol | 250 mg |
| | Wasser für Injektionszwecke ad | 5 ml |

Herstellung:

15 Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VII:

20

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

| | | |
|----|--|--------|
| | Wirksubstanz | 100 mg |
| 25 | Monokaliumdihydrogen- phosphat = KH_2PO_4 | 12 mg |
| | Dinatriumhydrogen- phosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 2 mg |
| | Natriumchlorid | 180 mg |
| 30 | Human-Serum-Albumin | 50 mg |
| | Polysorbat 80 | 20 mg |
| | Wasser für Injektionszwecke ad | 20 ml |

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in
5 Ampullen abfüllen.

Beispiel VIII:

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

| | |
|---------------------|--------|
| Wirksubstanz | 10 mg |
| Mannit | 300 mg |
| Human-Serum-Albumin | 20 mg |

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

| | |
|--------------------------------|--------|
| Polysorbat 80 = Tween 80 | 20 mg |
| Mannit | 200 mg |
| Wasser für Injektionszwecke ad | 10 ml |

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel IX:

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

| | | |
|---|------------------|--------|
| | Wirksubstanz | 20 mg |
| | Lactose | 120 mg |
| | Maisstärke | 40 mg |
| 5 | Magnesiumstearat | 2 mg |
| | Povidon K 25 | 18 mg |

Herstellung:

- Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen
10 Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer
Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X:

- 15 Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

| | | |
|----|--------------------------|--------|
| | Wirksubstanz | 20 mg |
| | Maisstärke | 80 mg |
| 20 | Kieselsäure. hochdispers | 5 mg |
| | Magnesiumstearat | 2.5 mg |

Herstellung:

- Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat
25 mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3
abfüllen.

Beispiel XI:

- 30 Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

| | |
|--------------|-------|
| Wirksubstanz | 50 mg |
|--------------|-------|

Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad 1700 mg

Herstellung:

- Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen
5 Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

Beispiel XII:

- 10 Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

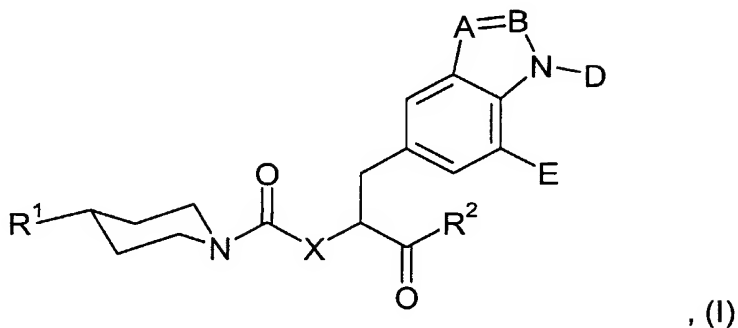
- | | |
|--------------------------------|-------|
| Wirksubstanz | 10 mg |
| Mannitol | 50 mg |
| 15 Human-Serum-Albumin | 10 mg |
| Wasser für Injektionszwecke ad | 1 ml |

Herstellung:

- Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin
20 zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen;
unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



in der

A ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe,

10

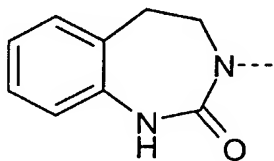
B ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe,

D ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

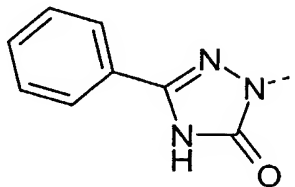
15 E ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Ethyl- oder Trifluor-methylgruppe,

X eine Methylen- oder NH-Gruppe,

20 R¹ einen Rest der Formel



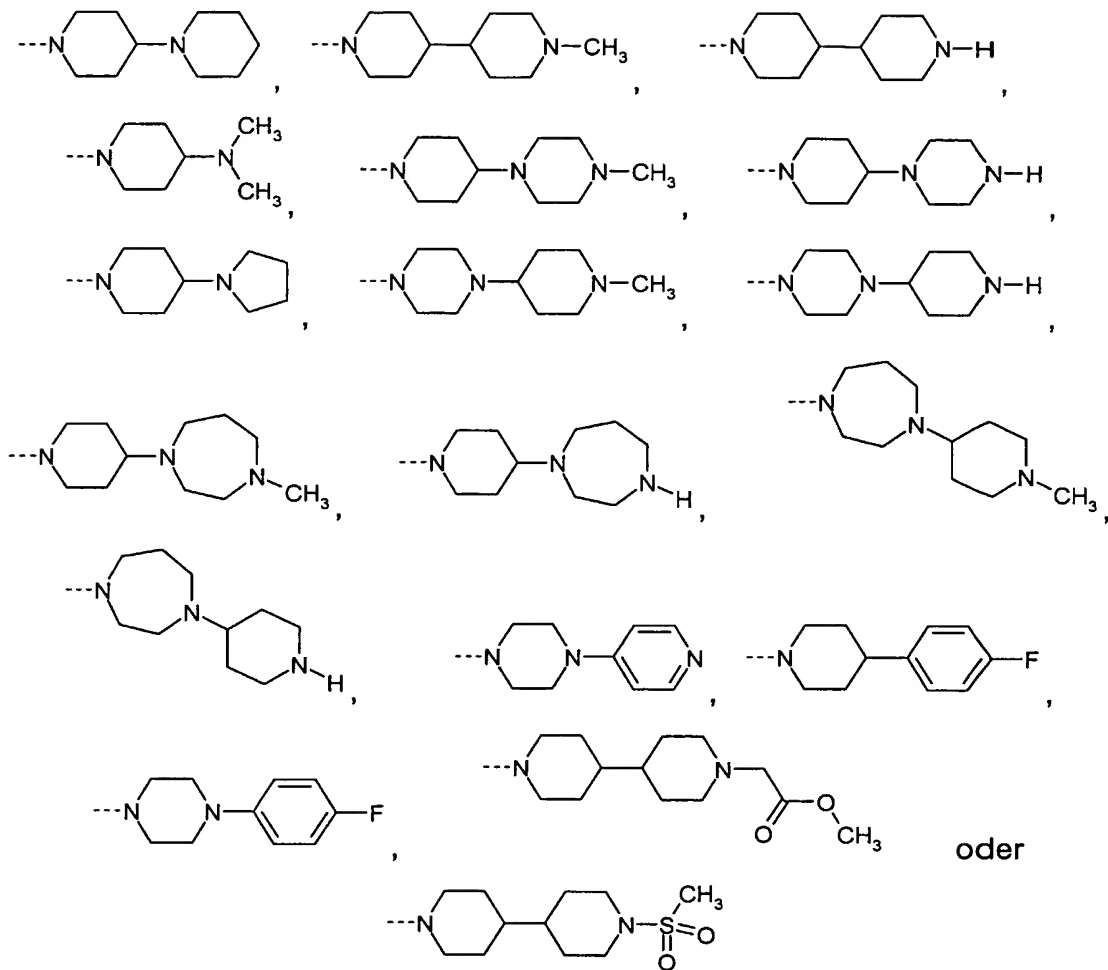
oder



und

R² einen Rest der Formel

5



10

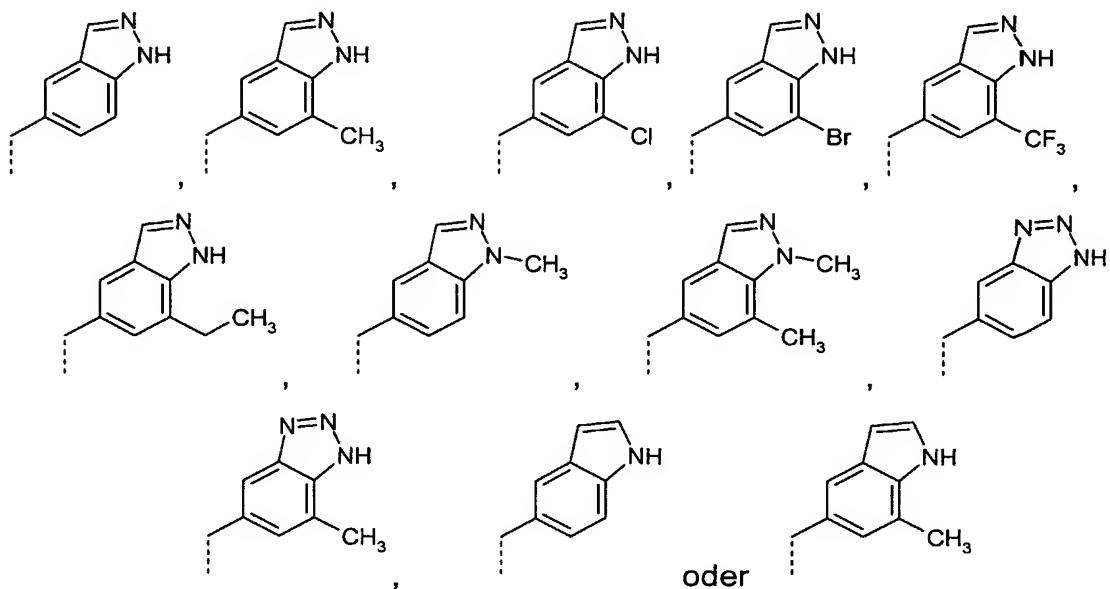
bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren
15 Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

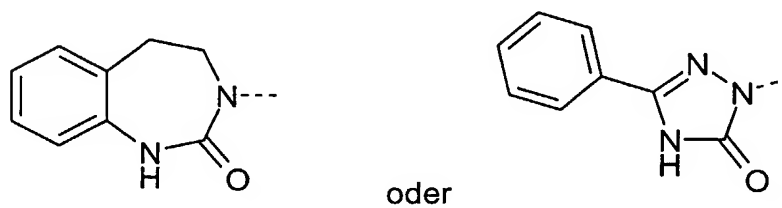
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

die Kombination von A, B, D und E eine Gruppe der Formel

20



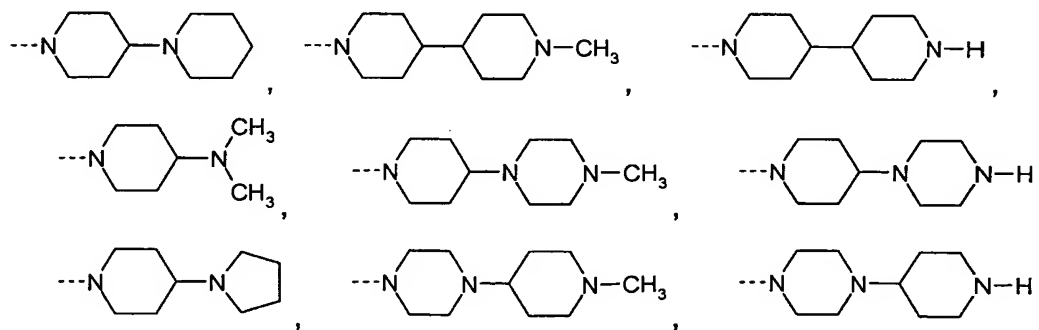
5 R^1 einen Rest der Formel



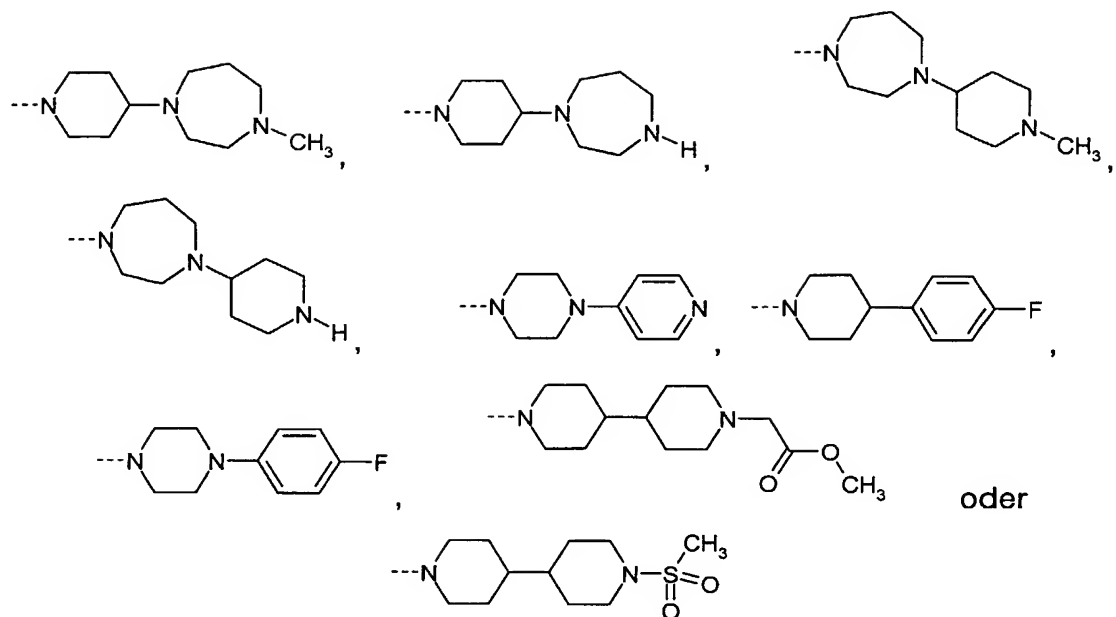
und

10

R^2 einen Rest der Formel



15



oder

5

bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

10

3. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1:

- (1) 1-(1,4'-Bipiperidinyl-1'-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (2) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (3) 1-(4,4'-Bipiperidinyl-1-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (4) 1-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (5) (*S*)-2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (6) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (7) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (8) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (9) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (10) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (11) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (12) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (13) 1-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (14) 1-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (15) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (16) (1'-{2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-essigsäuremethylester,
- (17) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methanesulfonyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (18) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (19) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (20) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (21) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (22) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (23) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (24) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (25) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (26) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (27) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (28) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-

- diazepin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (29) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (30) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (31) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (32) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (33) [1'-(3-(1*H*-Indazol-5-yl)-2-{[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-essigsäure-methylester,
- (34) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methanesulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (35) 1-(1,4'-Bipiperidiny-1'-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (36) 1-(1'-Methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (37) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (38) 1-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (39) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (40) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-

- benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (41) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (42) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (43) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (44) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (45) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (46) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (47) 1-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (48) 1-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (49) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (50) (1'-{2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butyryl}-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-

essigsäure-methylester,

- (51) 1-(1'-Methanesulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (52) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (53) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (54) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (55) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (56) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (57) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (58) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (59) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (60) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-

- yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (61) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (62) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-perhydro-1,4-diazepin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (63) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (64) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (65) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperidin-1-yl]-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (66) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (67) [1'-(3-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-yl)-2-{{4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyl}-amino}-propionyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-essigsäure-methylester,
- (68) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1'-methanesulfonyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (69) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (70) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (71) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(5-

- oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (72) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (73) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (74) 2-(1*H*-Indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (75) 1-(1,4'-Bipiperidiny-1'-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (76) 1-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(5-oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (77) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (78) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (79) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (80) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (81) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (82) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (83) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (84) 4-(5-Oxo-3-phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-1-(1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,

- (85) 2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (86) 1-(4,4'-Bipiperidinyl-1-yl)-2-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (87) 2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (88) 2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (89) 2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (90) 2-(7-Ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (91) 2-(7-Chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (92) 1-(4,4'-Bipiperidinyl-1-yl)-2-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (93) 2-(7-Chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (94) 2-(7-Chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (95) 2-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (96) 2-(7-Chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-

- benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (97) 2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (98) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (99) 2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (100) 2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (101) 2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (102) 2-(7-Brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (103) 1-(1'-Methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,
- (104) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,
- (105) 2-(7-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (106) 4-[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,
- (107) 1-[4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-

- 1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,
- (108) 4-[4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-2-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-butan-1,4-dion,
- (109) 1-(1'-Methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (110) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (111) 2-(1-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (112) 2-(1-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (113) 2-(1-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (114) 2-(1-Methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (115) 2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (116) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (117) 2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (118) 2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-

- benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (119) 2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (120) 2-(1,7-Dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (121) 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (122) 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-1-4,4'-bipiperidiny-1-yl-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (123) 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (124) 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (125) 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (126) 2-(1*H*-Benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (127) 2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (128) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (129) 2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-

- piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (130) 2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (131) 2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (132) 2-(7-Methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (133) 2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-1-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (134) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (135) 2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (136) 2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (137) 2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (138) 2-(1*H*-Indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (139) 1-(1'-Methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (140) 1-(4,4'-Bipiperidiny-1-yl)-2-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (141) 2-(7-Methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-1-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,

- (142) 2-(7-Methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (143) 2-(7-Methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-1-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-butan-1,4-dion,
- (144) 2-(7-Methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-4-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-butan-1,4-dion,
- (145) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (146) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (147) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (148) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (149) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (150) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-ethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (151) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (152) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure

- [2-(4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (153) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (154) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (155) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (156) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-chlor-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (157) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (158) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidinyl-1-yl)-1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (159) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (160) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (161) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (162) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-brom-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

- (163) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (164) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (165) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (166) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (167) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (168) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-1-(7-trifluormethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-ethyl]-amid,
- (169) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (170) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (171) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (172) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,

- (173) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (174) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1-methyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (175) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (176) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (177) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (178) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (179) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (180) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1,7-dimethyl-1*H*-indazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (181) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (182) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-4,4'-bipiperidiny-1-yl-2-oxo-ethyl]-amid,
- (183) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure

- {1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (184) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (185) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (186) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (187) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (188) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (189) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (190) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (191) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure {1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (192) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure [1-(7-methyl-1*H*-benzotriazol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (193) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure

- [1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (194) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (195) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (196) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (197) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (198) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (199) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(1'-methyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (200) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[2-(4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethyl]-amid,
- (201) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (202) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amid,
- (203) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
{1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-amid,
- (204) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure
[1-(7-methyl-1*H*-indol-5-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amid,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze.

5 4. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 4
10 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

6. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von
15 Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes-mellitus (NIDDM).
20

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Clostridiumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten
25 Schäden inklusive Sonnenbrand, von entzündlichen Erkrankungen wie insbesondere entzündlicher Gelenkerkrankungen wie Arthritis, von neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, von entzündlichen Lungenerkrankungen, von allergischer Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock
30 oder Sepsis, einhergeht, zur Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen oder zu präventiven oder akut therapeutischen Beeinflussung der durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopauser, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinom-

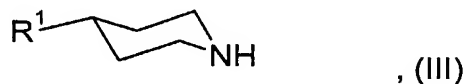
patienten.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die NH-Gruppe bedeutet und A, B, D, E, R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind,

ein Piperidin der allgemeinen Formel

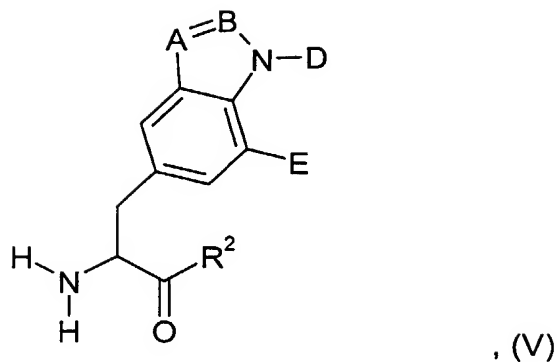


in der R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist, mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel



in der G eine nucleofuge Gruppe bedeutet,

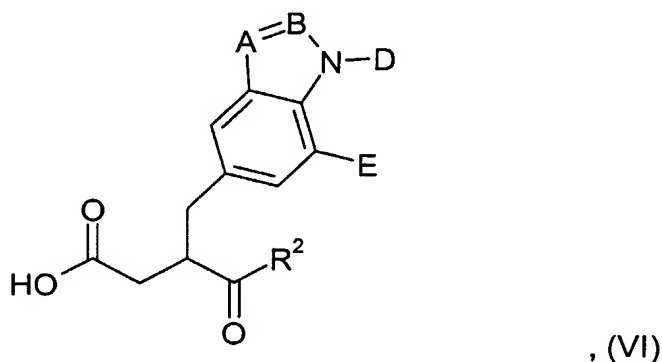
und mit einem primären Amin der allgemeinen Formel



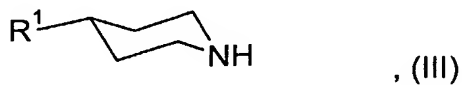
in der R^2 wie in Anspruch 1 definiert ist, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten, umgesetzt wird oder

(b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und A, B, D, E, R^1 und R^2 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten,

eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



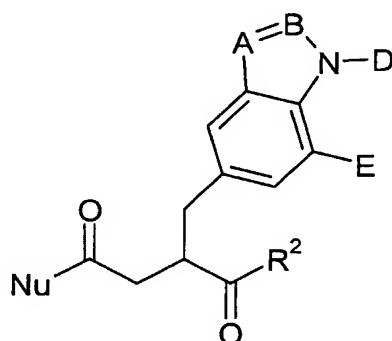
in der A, B, D, E und R^2 wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Piperidin der allgemeinen Formel



in der R¹ die in Anspruch 1 erwähnten Bedeutungen besitzt, gekuppelt wird oder

(c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X die Methylengruppe bedeutet und A, B, D, E, R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass diese Gruppen kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (VII)

in der A, B, D, E und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R² kein primäres oder sekundäres Amin enthält, und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

mit einem Piperidin der allgemeinen Formel

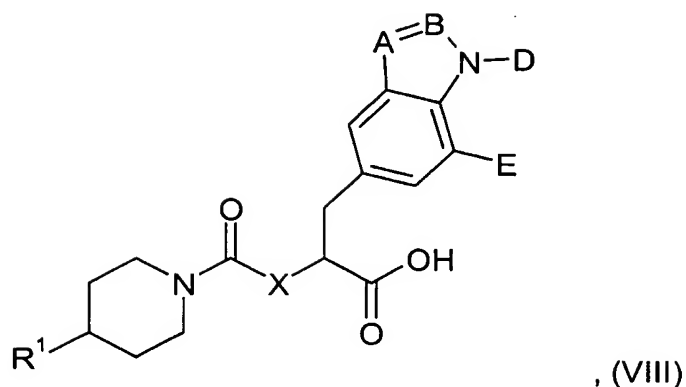


, (III)

in der R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist, gekuppelt wird oder

(d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind,

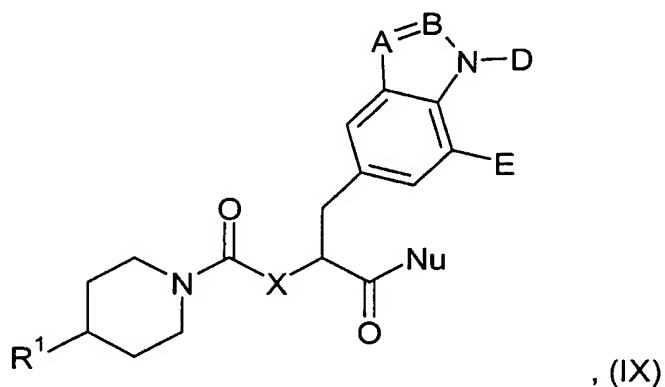
eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin R^2 mit der Maßgabe, dass keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist, gekuppelt wird oder

(e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R^1 wie in Anspruch 1 definiert ist, mit der Maßgabe, dass kein freies primäres oder sekundäres Amin enthalten ist,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der alle Reste wie in Anspruch 1 definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

mit einem Amin R^2 , mit der Maßgabe, dass keine weitere freie primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist, gekuppelt wird und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

5 gegebenenfalls verwendete Präcurserfunktionen in einer so erhaltenen Verbindung abgewandelt werden und/oder

gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

10 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/435 A61K31/445 A61K31/4545 A61K31/54 A61K31/55
A61P5/00 C07D401/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61P A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| Y | WO 03/104236 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; CHATURVEDULA, PRASAD, V; CHEN, LING; CIV) 18 December 2003 (2003-12-18) page 282, line 6 - line 25; claim 1; examples 2-5 | 1-10 |
| Y | WO 2004/000289 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; KRUSS, BERND; GAISER, MARC,) 31 December 2003 (2003-12-31) page 9, line 30 - page 10, line 4; claims; compounds A, B, AA, AB ----- -/-- | 1-10 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2005

Date of mailing of the international search report

01/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/EP2005/002082

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | <p>MALLEE J J ET AL: "Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 277, no. 16, 19 April 2002 (2002-04-19), pages 14294-14298, XP002271313 ISSN: 0021-9258 page 14294, right-hand column - page 14295, left-hand column; figure 1</p> <p>-----</p> | 1-10 |
| P,A | <p>WO 2004/063171 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BAUER, ECKHART; GERLACH, KAI;) 29 July 2004 (2004-07-29) page 50 - page 57; claim 1</p> <p>-----</p> | 1-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int Application No
PCT/EP2005/002082

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 03104236 | A | 18-12-2003 | AU 2003237255 A1 | 22-12-2003 |
| | | | BR 0311812 A | 29-03-2005 |
| | | | CA 2487976 A1 | 18-12-2003 |
| | | | EP 1539766 A1 | 15-06-2005 |
| | | | WO 03104236 A1 | 18-12-2003 |
| | | | US 2004063735 A1 | 01-04-2004 |
| | | | US 2004204397 A1 | 14-10-2004 |
| WO 2004000289 | A | 31-12-2003 | DE 10227294 A1 | 08-01-2004 |
| | | | AU 2003246414 A1 | 06-01-2004 |
| | | | CA 2487716 A1 | 31-12-2003 |
| | | | WO 2004000289 A2 | 31-12-2003 |
| | | | EP 1517674 A2 | 30-03-2005 |
| | | | US 2004076587 A1 | 22-04-2004 |
| WO 2004063171 | A | 29-07-2004 | DE 10300973 A1 | 22-07-2004 |
| | | | WO 2004063171 A1 | 29-07-2004 |
| | | | US 2004192729 A1 | 30-09-2004 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ir
ales Aktenzeichen
PCT/EP 2005/002082

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/435 A61K31/445 A61K31/4545 A61K31/54 A61K31/55
A61P5/00 C07D401/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61P A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | WO 03/104236 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; CHATURVEDULA, PRASAD, V; CHEN, LING; CIV) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) Seite 282, Zeile 6 - Zeile 25; Anspruch 1; Beispiele 2-5 | 1-10 |
| Y | WO 2004/000289 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; KRUSS, BERND; GAISER, MARC,) 31. Dezember 2003 (2003-12-31) Seite 9, Zeile 30 - Seite 10, Zeile 4; Ansprüche; Verbindungen A, B, AA, AB | 1-10 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Juni 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/07/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Härtinger, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | MALLEE J J ET AL: "Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, Bd. 277, Nr. 16, 19. April 2002 (2002-04-19), Seiten 14294-14298, XP002271313 ISSN: 0021-9258 Seite 14294, rechte Spalte - Seite 14295, linke Spalte; Abbildung 1 ----- | 1-10 |
| P,A | WO 2004/063171 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BAUER, ECKHART; GERLACH, KAI;) 29. Juli 2004 (2004-07-29) Seite 50 - Seite 57; Anspruch 1 ----- | 1-10 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte :s Aktenzeichen
PCT/EP2005/002082

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|
| WO 03104236 | A | 18-12-2003 | AU | 2003237255 A1 | 22-12-2003 |
| | | | BR | 0311812 A | 29-03-2005 |
| | | | CA | 2487976 A1 | 18-12-2003 |
| | | | EP | 1539766 A1 | 15-06-2005 |
| | | | WO | 03104236 A1 | 18-12-2003 |
| | | | US | 2004063735 A1 | 01-04-2004 |
| | | | US | 2004204397 A1 | 14-10-2004 |
| WO 2004000289 | A | 31-12-2003 | DE | 10227294 A1 | 08-01-2004 |
| | | | AU | 2003246414 A1 | 06-01-2004 |
| | | | CA | 2487716 A1 | 31-12-2003 |
| | | | WO | 2004000289 A2 | 31-12-2003 |
| | | | EP | 1517674 A2 | 30-03-2005 |
| | | | US | 2004076587 A1 | 22-04-2004 |
| WO 2004063171 | A | 29-07-2004 | DE | 10300973 A1 | 22-07-2004 |
| | | | WO | 2004063171 A1 | 29-07-2004 |
| | | | US | 2004192729 A1 | 30-09-2004 |